

524, 486

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
4. März 2004 (04.03.2004)

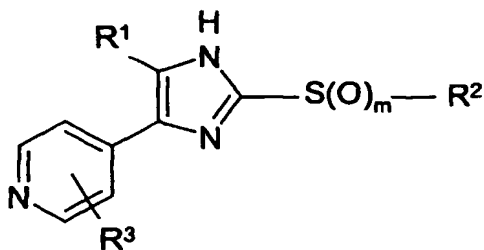
PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/018458 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 401/14**, 401/04
- (74) Anwalt: **REITSTÖTTER, KINZEBACH & PARTNER (GbR)**; Sternwartstrasse 4, 81679 München (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP2003/009219**
- (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
20. August 2003 (20.08.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
102 38 045.7 20. August 2002 (20.08.2002) DE
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **MERCKLE-GMBH** [DE/DE]; Chemisch-Pharmazeutische Fabrik, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **LAUFER, Stefan** [DE/DE]; Karlstrasse 65/2, 89143 Blaubeuren (DE). **STRIEGEL, Hans-Günter** [DE/DE]; Ulmer-Strasse 6-7, 89134 Blaustein (DE). **TOLLMANN, Karola** [DE/DE]; Limburger Strasse 18, 65611 Brechen (DE). **ALBRECHT, Wolfgang** [DE/DE]; Alfred-Mendler-Weg 25/1, 89075 Ulm (DE).
- Veröffentlicht:**  
— mit internationalem Recherchenbericht
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Title: 2-THIO-SUBSTITUTED IMIDAZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE IN PHARMACEUTICS

(54) Bezeichnung: 2-THIO-SUBSTITUIERTE IMIDAZOLDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG IN DER PHARMAZIE



(57) Abstract: The invention relates to 2-thio-substituted imidazole derivatives of formula (I), wherein the radicals  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  and  $m$  have the meanings as cited in the description. The inventive compounds comprise an immunomodulatory action and/or an action that inhibits the release of cytokines and are thus suited for treating diseases associated with a disorder of the immune system.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft 2-Thio-substituierte Imidazolderivate der Formel (I) worin die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $m$  die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen. Die erfindungsgemässen Verbindungen besitzen eine immunmodulierende und/oder die Cytokin-

freisetzung hemmende Wirkung und sind daher geeignet zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen.

WO 2004/018458 A1

## 2-Thio-substituierte Imidazolderivate und ihre Verwendung in der Pharmazie

Die vorliegende Erfindung betrifft 2-Thio-substituierte Imidazolderivate mit immunmodulierender und die Cytokinfreisetzung hemmender Wirkung, pharmazeutische Mittel, welche diese Verbindungen enthalten, und ihre Verwendung in der Pharmazie.

Pharmakologisch wirksame Imidazolverbindungen mit antiinflammatorischer Aktivität sind bereits bekannt. So wurden unter anderem Verbindungen mit 4,5-Di(hetero)aryl-imidazol-Elementen näher untersucht und verschiedene pharmazeutische Wirkungen davon beschrieben. Es sind auch Verbindungen bekannt, die an der 2-Position eine Substitution aufweisen. Das US-Patent 4,585,771 offenbart 4,5-Diphenylimidazolderivate, die an der 2-Position mit einem Pyrrolyl-, Indolyl-, Imidazolyl- oder Thiazolylrest substituiert sind und eine antiinflammatorische und antiallergische Aktivität besitzen. Die US-Patente 4,528,298 und 4,402,960 beschreiben 4,5-Di(hetero)arylimidazolderivate, die an der 2-Position über eine Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe mit einem Phenyl-, Pyridyl-, N-Oxypyridyl-, Pyrimidyl-, Thiazolyl- oder Thienylrest substituiert sind, und eine antiinflammatorische und antiallergische Aktivität besitzen. Die US-Patente 4,461,770, 4,528,298 und 4,584,310 (EP 004 648 A) beschreiben 4-(5-Aryl)-5-(4-heteroaryl)-imidazolderivate, die an der 2-Position über eine Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe mit einem substituierten oder nicht-substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoff substituiert sind, und unter anderem eine antiinflammatorische Wirkung haben. Imidazolverbindungen mit immunmodulierender und die Cytokinfreisetzung hemmender Wirkung sind beschrieben in WO 02/066458, WO 02/076951 und DE 102 22 103. Weitere Imidazolverbindungen mit antiinflammatorischer Wirkung sind in der WO 96/03387, EP 005 545 (US 4,440,776; 4,355,039; 4,269,847), EP 236 628 (US 4,686,231), DE 35 04 678, US 4,190,666, US 4,402,960 und US 4,585,771 beschrieben. Die EP 372 445 (US 5,318,984; US 5,166,214) und US 5,364,875 beschreiben Imidazolverbindungen mit antihypercholesterolämischer Aktivität.

Die WO 00/17192 (DE 198 42 833) betrifft 4-Heteroaryl-5-phenylimidazolderivate, die an der 2-Position mit einer Phenylalkylthiogruppe substituiert sind. Diese Verbindun-

gen wirken als Entzündungshemmstoffe und Hemmstoffe der Cytokinfreisetzung. Die WO 99/03837 und WO 93/14081 beschreiben 2-substituierte Imidazole, die die Synthese einer Anzahl inflammatorischer Cytokine hemmen. Die in der WO 93/14081 beschriebenen Verbindungen weisen in der 2-Position einen über ein Schwefelatom gebundenen, phosphorhaltigen Substituenten oder einen Aryl- oder Heteroarylsubstituenten auf. Die WO 91/10662 und WO 91/13876 beschreiben Imidazolderivate, welche die Acyl-Coenzyme A:Cholesterol-O-acyltransferase und die Bindung von Thromboxan  $\text{TxA}_2$  inhibieren. Die WO 95/00501 beschreibt Imidazolderivate, die als Cyclooxygenaseinhibitoren brauchbar sind.

J. Med. Chem. 1996, 39, 3927-37 beschreibt Verbindungen mit 5-Lipoxygenase- und Cyclooxygenase-inhibierender Wirkung, wobei 2-(4-Methylsulfinylphenyl)-4-(4-fluorphenyl)-5-(pyrid-4-yl)-imidazol auch eine Cytokin-inhibierende Wirkung besitzt.

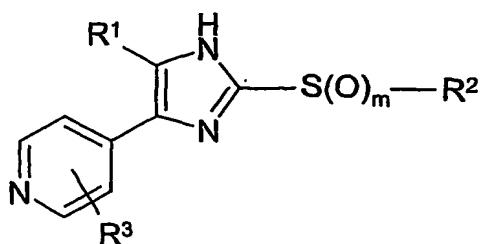
Weitere 2-Thio-substituierte Imidazolderivate sind beschrieben in JP 01-040 467, SU 1 415 725, Acta Chim. 1969, 61, 69 - 77, J. prakt. Chem. 1972, 314, 785 - 792 und DE 101 14 775, Indian J. Chem., Sect. B, 1983, 22B(3), 268-269, Bioorganic & Medicinal Chem. Lett., Vol 5, No. 2, 177-180, 1995, Phosphorus Sulfur 1988, 35(1-2), 83-88, Arch. Biochem. Biophys. Vol. 297, 258-264, 1992, J. Med. Chem. 1995, 38, 1067-1083, Helv. Chim. Acta 82, 1999, 290-296, Helv. Chim. Acta 81, 1998, 1585-1595.

Trotz der zahlreichen bekannten Verbindungen besteht daher weiterhin ein Bedarf nach Verbindungen mit antiinflammatorischer Wirkung, die die Cytokinfreisetzung hemmen.

Die Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung solcher Verbindungen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass bestimmte 2-substituierte Imidazolderivate eine hohe immunmodulierende und/oder die Cytokinfreisetzung hemmende Wirksamkeit aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher die 2-Thio-substituierten Imidazolderivate der Formel I



worin

5

$R^1$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl oder Aryl steht, das gegebenenfalls durch ein Halogenatom,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder Halogen- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl substituiert ist;

10

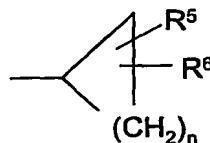
$R^2$  ausgewählt ist unter

15

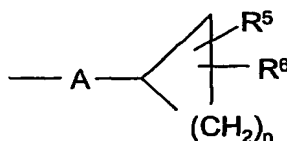
a) Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, wobei der Arylrest ein, zwei oder drei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfanyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfinyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl und Hydroxy, und

b)  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch CN oder Halogen substituiert ist;

c)



d)



20

$R^3$  ausgewählt ist unter

a)  $NR^4R^{10}$ ;

b)  $NR^7COR^{10}$ ;

c)  $\text{NR}^7\text{COOR}^{10}$ ;

d)  $\text{NR}^7\text{CONR}^7\text{R}^{10}$ ;

e)  $\text{NR}^7\text{CONR}^7\text{COR}^{10}$ ;

f)  $\text{OR}^{10}$ ;

g)  $\text{S(O)}_m\text{R}^{10}$ ;

h) Halogen;

i)  $\text{OH}$ ;

j)  $\text{N}_3$

k)  $\text{NH}_2$

l)  $\text{SH}$ ;

wobei  $\text{R}^3$  nicht für  $\text{OH}$ , Halogen,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylthio}$  oder  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$  steht, wenn  $\text{R}^2$  für Phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$  steht und der Phenylrest einen  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylsulfanyl}$ -,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylsulfinyl}$ - oder  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylsulfonyl}$ -Substituenten aufweist;

$\text{R}^4$  für  $\text{H}$  oder eine physiologisch abspaltbare Gruppe steht,

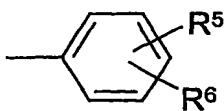
$\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$ , die gleich oder verschieden sein können, für  $\text{H}$ , Halogen,  $\text{OH}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ , Halogen- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylsulfanyl}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylamino}$  oder Di- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkylamino}$  stehen;

$\text{R}^7$  für  $\text{R}^4$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$  oder Benzyl steht;

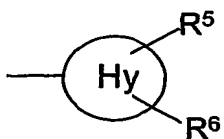
$\text{R}^{10}$  eine der folgenden Bedeutungen besitzt:

a) A — B

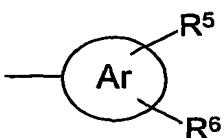
b)



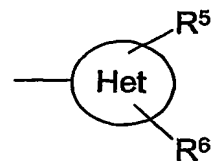
c)



d)



e)



f) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, das mit 2 oder 3 Phenylgruppen substituiert ist;

g) Trifluormethyl (insbesondere, wenn R<sup>3</sup> für die Reste b) bis f) steht)

5

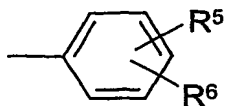
A für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylen oder C<sub>3</sub>-Alkinylen steht;

B ausgewählt ist unter

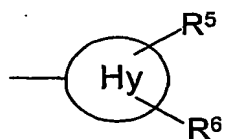
a)

H

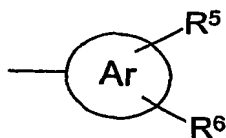
b)



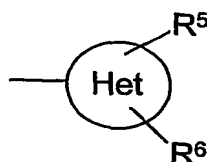
c)



d)



e)



- f)  $\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ;
- g)  $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ;
- h)  $\text{OH}$ ;
- i) Halogen;
- j)  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylsulfanyl}$

$\text{R}^{11}$  und  $\text{R}^{12}$ , die gleich oder verschieden sein können, für H,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$  oder Phenyl stehen;

5 Hy für einen 3- bis 10-gliedrigen nicht-aromatischen mono-, bi- oder tricyclischen Carbocyclus steht, der gegebenenfalls mit einem Benzolring anelliert sein kann;

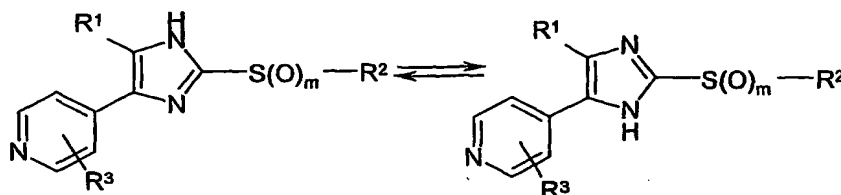
10 Ar für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der 1, 2 oder 3 Heteroatome aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O, S und N und der gegebenenfalls mit einem Benzolring anelliert sein kann;

15 Het für einen 5- oder 6-gliedrigen nicht-aromatischen Heterocyclus steht, der 1, 2 oder 3 Heteroatome aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O, S und N, der gegebenenfalls mit einem Benzolring anelliert sein kann oder der gegebenenfalls auch bicyclisch oder tricyclisch überbrückt sein kann;

20 m für 0, 1 oder 2 steht;  
n für 1, 2, 3, 4 oder 5 steht;

und die Tautomere, optischen Isomere und physiologisch verträglichen Salze davon.

Soweit die erfindungsgemäßen Verbindungen Asymmetriezentren aufweisen, sind Racemate sowie optische Isomere (Enantiomere, Diastereomere) umfasst. Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen kann folgendes tautomeres Gleichgewicht vorliegen:



Die Erfindung umfasst beide tautomeren Formen.

Die Erfindung umfasst auch die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen der Formel I. Dabei handelt es sich im vorliegenden Fall insbesondere um Säureadditionssalze. Für Säureadditionssalze werden anorganische Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure oder organische Säuren wie Weinsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Ascorbinsäure, Glucosäure und dergleichen, eingesetzt.

Der Ausdruck „Alkyl“ (auch in Verbindung mit anderen Gruppen, wie Phenylalkyl, Alkylsulfonyl, Alkoxy etc.) umfasst geradkettige und verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 C-Atomen, wie Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, sec-Butyl, n-Pentyl, Isoamyl, Neopentyl und n-Hexyl. Entsprechendes gilt für „C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen“.

Der Ausdruck „Carbocyclus“ umfasst gesättigte oder ungesättigte, nicht-aromatische, monocyclische, bicyclische und tricyclische Kohlenwasserstoffe. Die Kohlenwasserstoffe können mit einem oder zwei Benzolringen anelliert sein. Monocyclische Kohlenwasserstoffe sind C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl. Beispiele für bi- und tricyclische Kohlenwasserstoffe sowie benzoanellierte Carbocyclen sind Indanyl, Decalanyl, Tetralinyl, Fluorenyl, Dihydroanthracenyl, Dibenzosube-



renyl, Norbornyl oder Adamantyl. Beispiele für substituierte Carbocyclen sind Methylcyclopropyl oder Methylcyclohexyl. Bevorzugt sind unsubstituierte Reste.

Der Ausdruck „Aryl“ umfasst aromatische Ringsysteme wie Phenyl oder Naphthyl.

5

Der Ausdruck „Halogen“ steht für ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, insbesondere ein Fluor – oder Chloratom.

10

Der Ausdruck "Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl" umfasst geradkettige und verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 und insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die mono- oder polyhalogeniert sind. Vorzugsweise sind 1, 2, 3, 4 oder 5 Halogenatome vorhanden. Bevorzugte Halogenatome sind F und Cl. Beispiele für Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl sind -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> und -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. CF<sub>3</sub> ist bevorzugt.

15

20

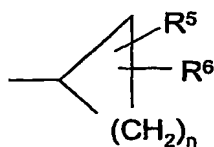
Eine physiologisch abspaltbare Gruppe ist eine Gruppe, die sich unter physiologischen Bedingungen vom Rest des Moleküls enzymatisch oder chemisch abspalten lässt. Beispiele sind -COR<sup>14</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sup>14</sup>, -CHR<sup>16</sup>-OR<sup>14</sup>, -CHR<sup>16</sup>-OCOR<sup>14</sup>, -COC(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>-OH, -COR<sup>15</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup> und -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, worin R<sup>14</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub>, R<sup>15</sup> für Phenyl oder Toly (insbesondere p-Toly) und R<sup>16</sup> für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht.

25

30

Bei dem aromatischen, 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclen handelt es sich insbesondere um unsubstituiertes (R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> = H) oder substituiertes 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Triazolyl oder Pyrimidyl. Bevorzugte Substituenten sind eine oder zwei Gruppen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Halogen, insbesondere Cl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl. Der oder die Substituenten sind dabei an ein C-Atom oder N-Atom des aromatischen Restes gebunden. Bevorzugt sind unsubstituierte Reste. Beispiele für substituierte Reste sind Chlorthienyl, insbesondere 5-Chlorthien-2-yl, Chlorfuryl, insbesondere 5-Chlorfur-2-yl, Beispiele für anellierte Reste sind Benzofuranyl, Benzothiazolyl und Benzothiophen.

- Der nicht-aromatische 5- oder 6-gliedrige Heterocyclus kann gesättigt oder ungesättigt sein. Vorzugsweise handelt es sich um unsubstituiertes oder substituiertes Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, Pyrrolidin, N-Methylpyrrolidin, N-Ethylpyrrolidin, Piperazin oder Morpholin, wobei der Heterocyclus über ein N-Heteroatom oder Ring-C-Atom gebunden oder substituiert sein kann. Bevorzugte Substituenten sind ein oder zwei Reste, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Halogen, insbesondere Cl, oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl. Bevorzugt sind unsubstituierte Reste.



steht für substituiertes oder unsubstituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cycloheptyl und insbesondere Cyclopentyl und Cyclohexyl. R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>

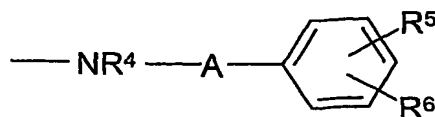
stehen vorzugsweise und unabhängig voneinander für H, Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl. Beispiele für substituierte Cycloalkylgruppen sind Methylcyclopropyl oder Methylcyclohexyl. Bevorzugt sind unsubstituierte Reste.

- Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl bedeutet insbesondere Benzyl, 1-Phenylethyl oder 2-Phenylethyl.

- R<sup>1</sup> steht vorzugsweise für einen Phenylrest und insbesondere für einen Halogen-, CF<sub>3</sub>- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-substituierten Phenylrest, wobei ein Fluor-substituierter Phenylrest besonders bevorzugt ist. Der Substituent steht vorzugsweise in 3- und insbesondere in 4-Position. Beispiele für substituierte Phenylreste sind 4-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 3-Trifluormethyl, 3-Tolyl oder 3-Chlorphenyl.

- R<sup>2</sup> steht vorzugsweise für einen Benzyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-Methyl-cycloalkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, wobei die Phenylgruppe des Benzylrestes wie oben angegebenen substituiert sein kann. Bevorzugte Substituenten der Phenylgruppe des Benzylrestes sind C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl. Beispiele für R<sup>2</sup> sind CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> und Cyclopropyl.

R<sup>3</sup> steht vorzugsweise für den Rest der Formel



worin  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  sowie A die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.  $R^5$  und  $R^6$  stehen vorzugsweise für H, Methyl, Methoxy oder Chlor. Wenn der Phenylring dieser Gruppe substituiert ist, stehen die Reste  $R^5$  und  $R^6$  vorzugsweise in 3- und/oder 4-Position.

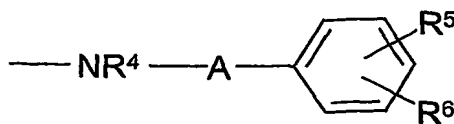
Weiterhin bevorzugt steht  $R^3$  für

- a)  $NR^4R^{10}$ , wobei  $R^{10}$  für Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl steht;
- b)  $NR^4R^{10}$ , wobei  $R^{10}$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl oder Isopropyl, oder für 3,3-Diphenylpropyl oder 1,3-Diphenylprop-2-yl steht;
- c)  $NR^4R^{10}$ , wobei  $R^{10}$  für A — B und B für OH,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyoxy,  $NR^{11}R^{12}$  oder Phenyl stehen;
- d)  $NR^7COR^{10}$ , wobei  $R^{10}$  für A — B und B für Phenyl stehen;
- e)  $NR^7COOR^{10}$ , wobei  $R^{10}$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl steht.

A steht vorzugsweise für  $C_1$ - $C_2$ -Alkylen und insbesondere für Ethyliden.

m steht vorzugsweise für 0.

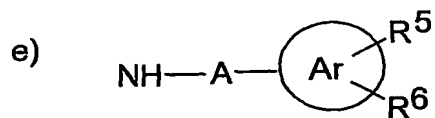
Eine besonders bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I, worin  $R^1$  für 4-Fluorphenyl steht,  $R^2$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder Benzyl steht, wobei die Phenylgruppe des Benzylrests wie oben angegeben substituiert sein kann;  $R^3$  für den Rest der Formel



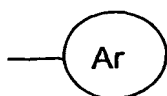
steht, wobei  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und A die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und m für 0 steht.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I, worin  $R^2$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, insbesondere Methyl, steht und  $R^1$  für Halogenphenyl oder Halogen- $C_1$ - $C_6$ -Alkylphenyl, insbesondere 4-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 4-Trifluormethylphenyl oder 3-Trifluormethylphenyl steht.  $R^3$  besitzt dann vorzugsweise folgende Bedeutungen:

- a) Halogen, insbesondere F oder Cl;
- b) OH oder O  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, insbesondere Methoxy und Isopropoxy,
- c) Phenylamino;
- d) Phenylgruppe durch Phenyl- oder Naphthyl- $C_1$ - $C_4$ -alkylamino 1 oder 2 Halogen, insbesondere F oder Cl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl substituiert sein kann. Die Aminogruppe kann zusätzlich durch  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl substituiert sein. Beispiele für derartige Reste sind Benzylamino, 4-Methoxybenzylamino, 4-Methylbenzylamino, 4-Chlorbenzylamino, 3,4-Dichlorbenzylamino, 2-Phenylethylamino, 1-Phenylethylamino, 1-Naphth-1-yl-amino 1-Naphth-2-ylamino; 1-Phenylprop-3-yl-amino, 3-Phenylpropylamino, 1-(4-Isobutylphenyl)ethylamino;

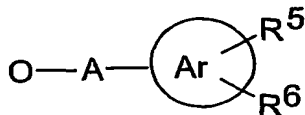


worin A für  $C_1$ - $C_2$ -Alkylen,  $R^5$  und  $R^6$  für H und

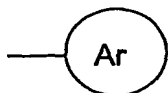


für Thienyl, Furyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Benzothiophenyl oder Benzofuranyl stehen, wobei die heterozyklischen Reste durch Halogen, insbesondere F oder Cl, oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein können.

5 f)



worin A, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und



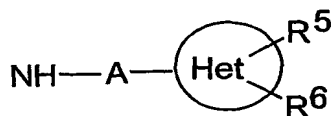
10

die unter e) genannten Bedeutungen besitzen.

g) NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, das durch 2 oder 3 Phenylgruppen substituiert ist, z. B. 3,3-Diphenylpropylamino, 1,3-Diphenylprop-2-ylamino;

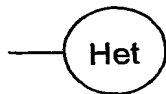
15

h)



20

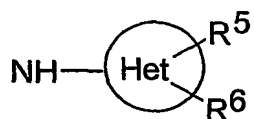
worin A für C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkylen, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für H und



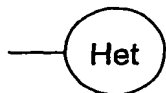
25

für Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, Pyrrolidin, N-Methyl- oder N-Ethylpyrrolidin stehen;

i)



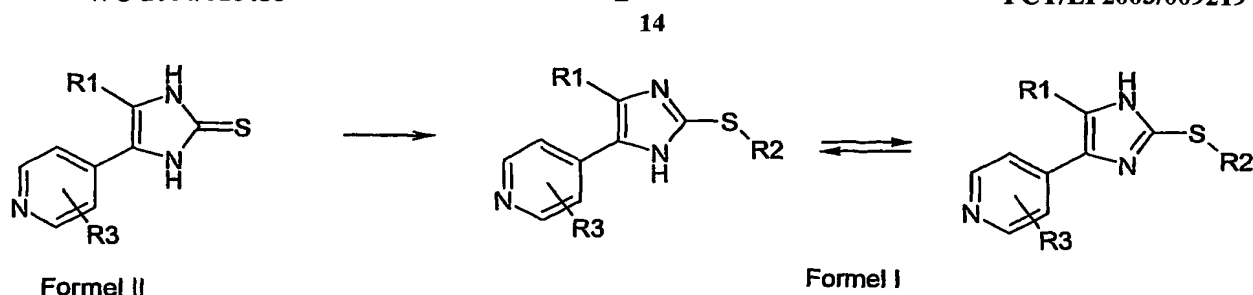
worin  $R^5$ ,  $R^6$  und



die unter h) genannten Bedeutungen besitzen;

- 10 j)  $-NH-COOR^{10}$ , worin  $R^{10}$  für  $C_3-C_6$ -Cycloalkyl steht;
- k)  $-NH-CO-NHR^{10}$ , worin  $R^{10}$  für  $C_3-C_6$ -Cycloalkyl steht;
- 15 l)  $-NH-COR^{10}$ , worin  $R^{10}$  für  $C_3-C_6$ -Cycloalkyl- $C_1-C_4$ -alkyl steht, z. B. Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl;
- m)  $NH-CONHCO$  Phenyl;
- 20 n)  $-A-C_3-C_6$ -Cycloalkyl, worin A für  $C_1-C_2$ -Alkylen steht, z. B. Cyclopentylmethylamino, Cyclohexylmethylamino.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in entsprechender Weise nach den im eingangs erwähnten Stand der Technik, insbesondere der WO 00/17192 beschriebenen Verfahren erfolgen. Als besonders zweckmäßig hat sich die Herstellung gemäß folgendem zweistufigen Verfahren erwiesen. Im ersten Schritt wird zunächst ein substituiertes Imidazol-2-thion der allgemeinen Formel II hergestellt. Dieses wird dann im zweiten Schritt so umgesetzt, dass unter Einführung des gewünschten Substituenten  $R^2$  die 2-thio-substituierten Imidazolderivate der Formel I erhalten werden.



### 1) Herstellung des Imidazol-2-thions

5

Zur Herstellung von Imidazol-2-thionen mit  $R^3 = \text{H}$ , Halogen (Br, Cl, F), O-Alkyl oder S-Alkyl wird nach Verfahren A oder B vorgegangen. Das Verfahren A wird beispielhaft an Verbindungen erläutert, worin  $R^1$  für 4-Fluorphenyl- und  $R^3$  für H, Verfahren B an Verbindungen, worin  $R^1$  für 4-Fluorphenyl- und  $R^3$  für Cl, (25a), F (25b) oder O-Alkyl (25c, 25d) stehen (die Zahlen in Klammern beziehen sich auf die Nummern der Beispiele). 2-Thio-substituierte-Imidazolderivate mit  $R^3 = \text{NR}^4\text{R}^{10}$  werden nicht aus entsprechenden Imidazol-2-thionen mit  $R^3 = \text{NR}^4\text{R}^{10}$  sondern nach dem Verfahren C in anderer Weise hergestellt. 2-Thio-substituierte-Imidazolderivate mit  $R^3 = \text{O-Alkyl}$  oder S-Alkyl können sowohl nach Verfahren C oder als auch nach Verfahren B hergestellt werden.

15

### Verfahren A

Die Synthese der substituierten Imidazol-2-thione mit  $R^3 = \text{H}$  erfolgt ausgehend von Isonicotinsäureethylester und 4-Fluorphenylacetonitril nach dem Reaktionsablauf in Schema 1.

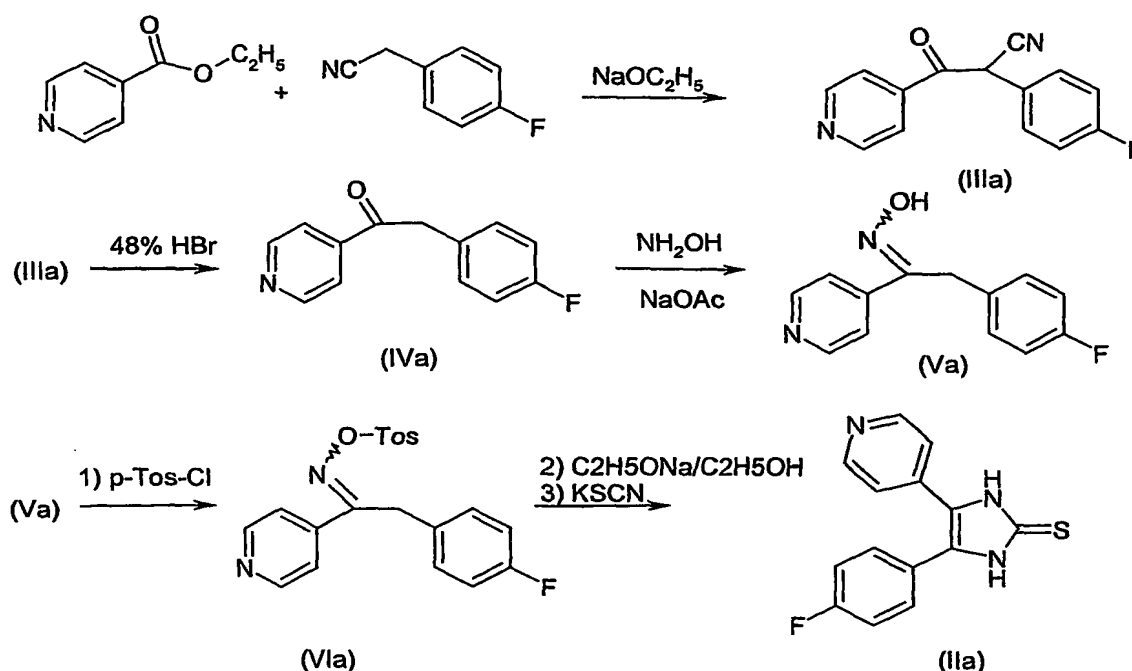
Die Ausgangsstoffe werden in einer Kondensationsreaktion mit Hilfe von metallischen Natrium in einem Alkohol, z. B. Ethanol, zu 2-Cyano-2-(4-fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)-ethanon (IIIa) umgesetzt. Anschließend wird die Cyanogruppe durch Hydrolyse, z. B. mit Bromwasserstoffsäure, und Decarboxylierung entfernt, so dass 2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-pyridyl)-ethanon (IVa) entsteht. Im nächsten Schritt wird die IVa durch Behandlung mit Ammoniumchlorid/Natriumacetat in einem alkoholischen Lösungsmittel, wie Methanol, in das Oxim (Va) überführen. Dieses wird durch Umsetzung mit p-Toluolsulfochlorid in Pyridin in das Tosylat (VIa) überführt. Die Thion-

30

Verbindung (IIa) erhält man aus dem Tosylat durch Behandlung mit Natriumthiocyanat und Umsetzung des gebildeten Aziren-Intermediats mit Kaliumthiocyanat.

### Schema 1:

#### 5 Syntheseweg der erfindungsgemäßen Thione nach Verfahren A



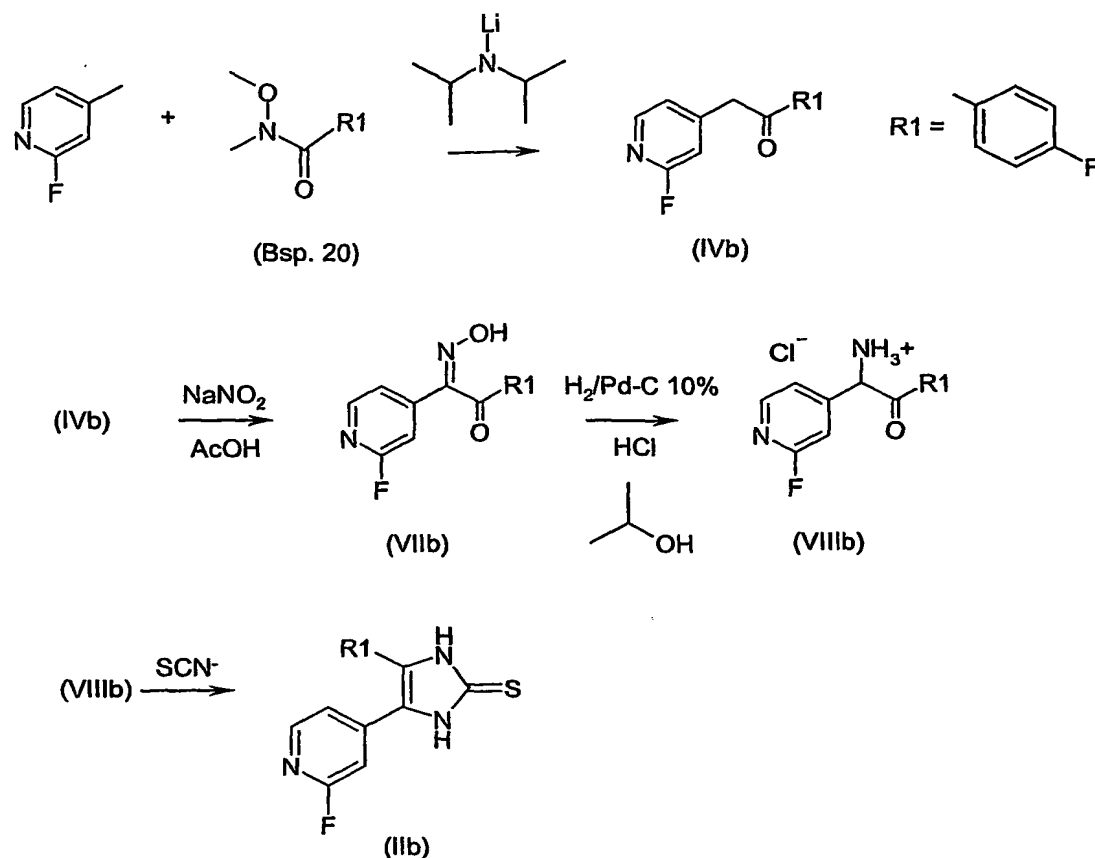
### Verfahren B:

10

Die Herstellung derjenigen erfindungsgemäßen Verbindungen, bei denen der Pyridinrest einen Halogen-, O-Alkyl-, oder S-Alkylsubstituenten aufweist, erfolgt gemäß Schema 2 über entsprechende 2-Halogenpyridyl-substituierte Imidazolthione (Verfahren B). Die Herstellung dieser Imidazolthione wird am Beispiel der 2-Fluor-substituierten Pyridinverbindungen ( $\text{R}^3 = 2\text{-F}$ ) mit  $\text{R}^1 = \text{p-Fluorphenyl}$  erläutert. Imidazolthiole, die in Position 4 Alkyl und Cycloalkyl-Reste tragen ( $\text{R}^1 = \text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl}$ ), werden ausgehend von den entsprechend substituierten 2-Fluor-γ-Picolin-Ketonen in analoger Weise gewonnen.

20



Schema 2:

- 5  $\gamma$ -Picolin ( $\text{R}^3 = \text{H}$ ), sowie die mit Halogen- ( $\text{R}^3 = \text{F, Cl, Br, I}$ ), Methoxy- ( $\text{R}^3 = \text{OCH}_3$ ), und Methylthio-(24,  $\text{R}^3 = \text{SCH}_3$ ) substituierten  $\gamma$ -Picoline werden unter Ausschluss von Feuchtigkeit in dafür geeigneten Lösemitteln, wie Kohlenwasserstoffen, Ethern und deren Gemische (z. B. Hexan, Tetrahydrofuran, Ethylenglykoldimethylether), mit Lithium-diisopropylamid (LDA) in der  $\gamma$ -Methylgruppe lithiiert und anschließend mit geeigneten Carbonsäurederivaten ( $\text{R}^1\text{-COOR}$ ,  $\text{R}^1\text{-CONR}_2$ ,  $\text{R}^1\text{-CN}$ ) kondensiert. Als
- 10 besonders geeignet zeigen sich hierbei die Amide des N,O-Dimethyl-hydroxylamins ( $\text{R}^1\text{-CONCH}_3(\text{OCH}_3)$ , 20). Die gebildeten  $\gamma$ -Picolylketone (IVb) werden mit Salpetersäureestern und Basen, z. B. Amylnitrit/Natriummethylat oder mit Alkalinitrit und Säure in der  $\gamma$ -Picolylposition nitrosiert. Als besonders vorteilhaft erweist sich die Umsetzung
- 15 des in Eisessig gelösten  $\gamma$ -Picolylketons mit wässriger Natriumnitrit-Lösung. Die Nitrosoketone wandeln sich dabei vollständig in die tautomeren Oximketone (VIIb) um.

Die Oximketone werden in alkoholischer Lösung in Gegenwart von Wasserstoff und mineralischen Säuren, z. B. HCl, durch Palladium auf Aktivkohle in die Ammoniumsalze der Aminketone (VIIIb) reduziert (23b).

Alternativ können andere Oximketone in alkoholischer Lösung in Gegenwart von mineralischen Säuren, z. B. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, mit Zinkstaub zu den entsprechenden Ammoniumketonen reduziert werden (23f).

Aus diesen Ammoniumketon-Verbindungen erhält man durch Einwirkung von Alkalithiocyanaten, z. B. Kaliumrhodanid in trockenem Dimethylformamid (DMF) beim Erhitzen unter Rückfluss die Imidazolthione der allgemeinen Formel IIb, mit R<sup>3</sup> = F, Cl, Br, O-Alkyl, oder S-Alkyl als gelbgefärbte Feststoffe (24b).

Die Herstellung derjenigen erfindungsgemäßen Verbindungen, bei denen der Pyridinrest einen Ether- (R<sup>3</sup> = OR<sup>10</sup>), Thioether- (R<sup>3</sup> = SR<sup>10</sup>) oder Aminosubstituent (R<sup>3</sup> = NR<sup>4</sup>R<sup>10</sup>) aufweist, erfolgt gemäß Schema 4 bzw. Schema 5 über entsprechende 2-Halogenpyridyl-substituierte Imidazolthione (Verfahren C s.u.).

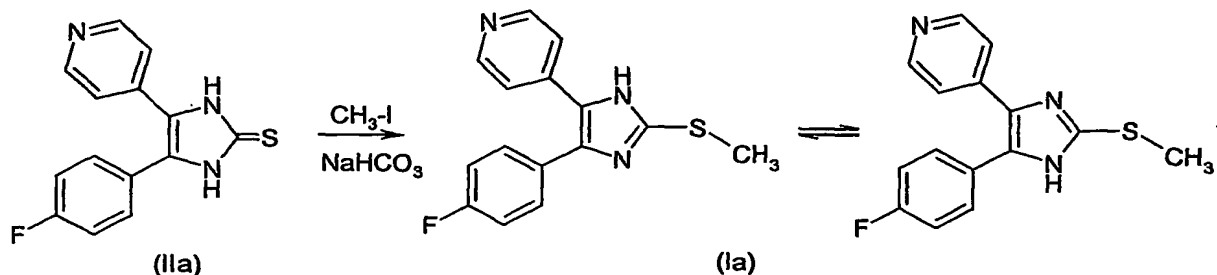
## 2) Herstellung der 2-Thio-imidazolverbindung

Die gemäß Verfahren A oder B erhaltenen Imidazolthion-Verbindungen der allgemeinen Formel II werden durch Substitution des Schwefelatoms in der 2-Position zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I umgesetzt. Die Substitutionen, wie beispielhaft für einige Verbindungen in Schema 3 gezeigt, erfolgen in bekannter Weise durch eine nukleophile Substitutionsreaktion. Die Verbindung IIa bzw. IIb wird dabei mit R<sup>2</sup>-X in einem inerten polaren Lösungsmittel, wie einem Alkohol, umgesetzt. X steht für eine leicht austauschbare Gruppe, wie Hal, insbesondere Cl, Br, I, Methylsulfonyl, Tosyl etc. Geeignete Verfahren sind dem Fachmann bekannt und beispielsweise beschrieben in WO 00/17192, EP 0 372 445 und US 4,440,776. Die Verbindungen R<sup>2</sup>-X sind bekannt oder können nach bekannten Verfahren, wie sie z. B. in der WO 00/17192 beschrieben sind, hergestellt werden.

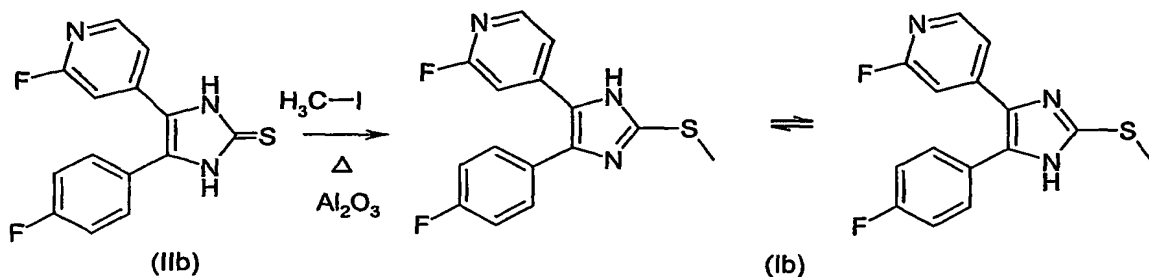
Schema 3:

3. Substitution des Schwefels durch Alkyl- und Arylalkylhalogenide oder Alkohol-sulfonate.

## 3.1.



## 3.2.

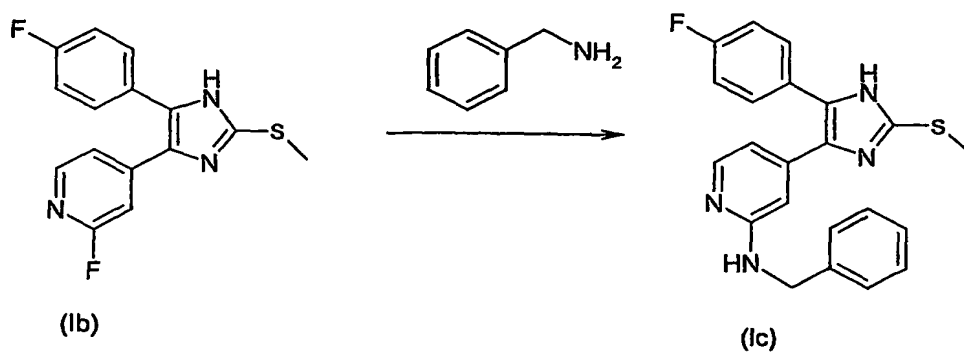
**Verfahren C:**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, bei denen in  $R^3$  für einen Amino-Substituenten steht ( $R^3 = \text{NR}^4\text{R}^{10}$ ), werden ausgehend von den 2-Thioimidazolen mit 4(5)-(2-Halogenpyridin-4-yl)-Substitution hergestellt. Das Verfahren (Verfahren C) ist am Beispiel der 2-Benzylamino- ( $R^3 = \text{NH-CH}_2\text{Ph}$ ) mit  $R^1 = p$ -Fluorphenyl in Schema 4 erläutert (25f).

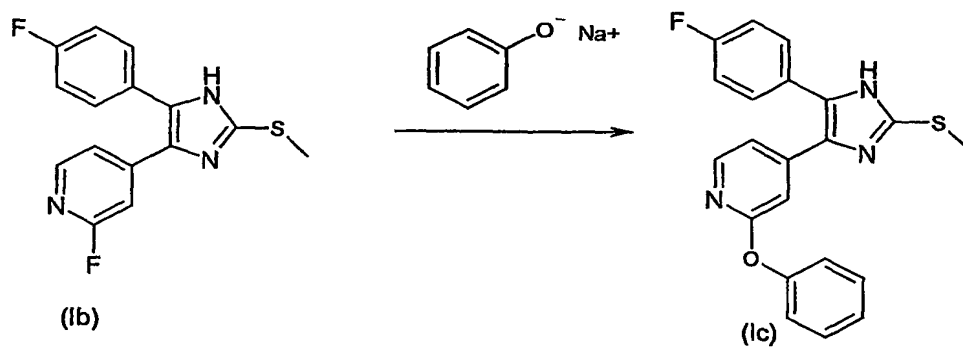
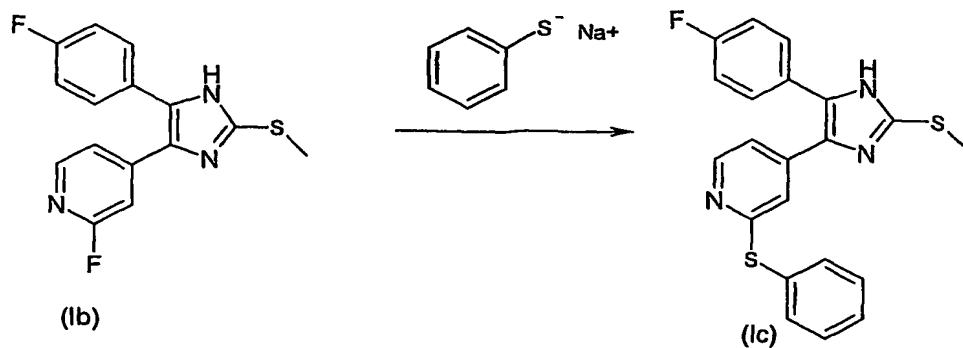
Die Ausgangsverbindungen (Ib) können nach den oben beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

**Schema 4:****4.1. 4-(2-Amino-pyridin-4-yl)-substituierte 2-Thioimidazole**

5

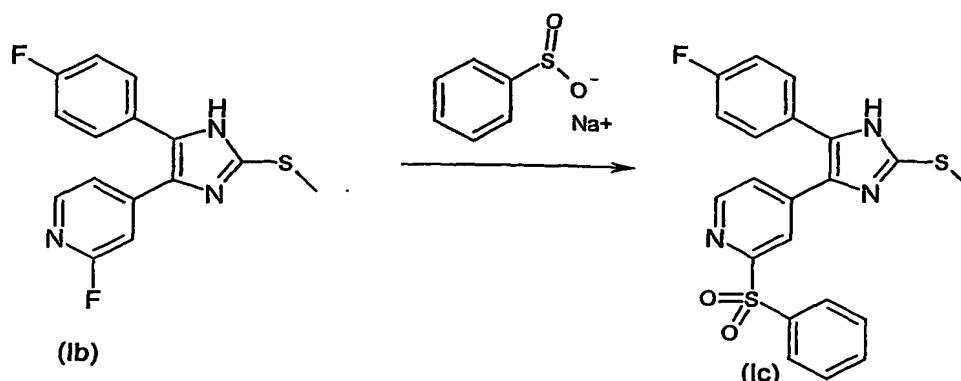
**4.2. 4-(2-Aryloxy-pyridin-4-yl)-substituierte 2-Thioimidazole**

10

**4.3. 4-(2-Arylthio-pyridin-4-yl)-substituierte 2-Thioimidazole**

15

## 4.4. 4-(2-Arylsulfonyl-pyridin-4-yl)-substituierte 2-Thioimidazole



5

Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in dem jeweiligen Amin das man vorzugsweise in einer Menge von 5 bis 20 Moläquivalenten pro Moläquivalent der Verbindung (Ib) verwendet. Die Reaktionstemperatur liegt im Allgemeinen im Bereich von 100 bis 200 °C. Gewünschtenfalls kann auch ein inertes Lösungsmittel, wie Dioxan, Dimethylformamid, Diethylacetamid, Tetraethylharnstoff, Methylpyrrolidon, etc. und entsprechende Zusätze wie Alkalicarbonate oder einwertige Kupferhalogenide, zur Neutralisation freiwerdender Säureäquivalente oder zur Katalyse des Halogenaustrittes, verwendet werden.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, bei denen R<sup>3</sup> für einen Alkoxy-Substituenten oder Alkylthio-Substituenten steht (R<sup>3</sup> = O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), können nicht nur nach Verfahren B (ausgehend von entsprechend substituierten Picolinen), sondern auch nach Verfahren C ausgehend von den 4(5)-(2-Halogenpyridin-4-yl)-substituierten 2-Thioimidazolen hergestellt werden.

20

**Verfahren D:**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, bei denen R<sup>3</sup> für einen Alkoxy-Substituenten steht (R<sup>3</sup> = O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), können nicht nur nach Verfahren B oder C, sondern auch nach Verfahren D ausgehend von den 4(5)-(2-Halogenpyridin-4-yl)-substituierten 2-Thioimidazolen hergestellt werden. Das Verfahren ist am Beispiel der 2-

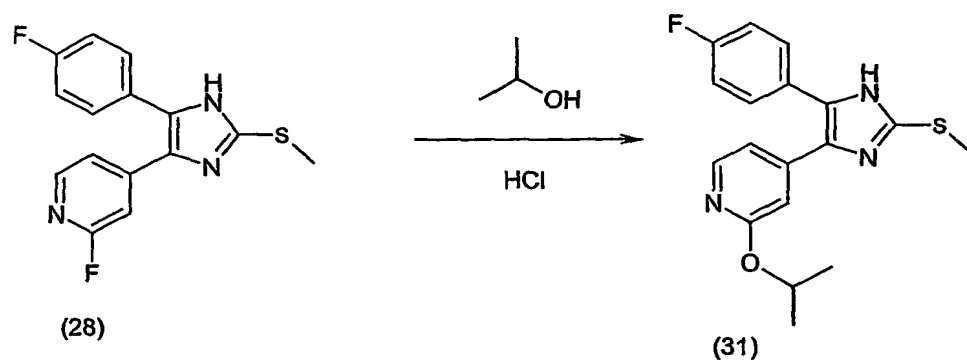
25

Isopropoxy-Pyridinverbindungen ( $R^3 = \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ) mit  $R^1 = p\text{-Fluorphenyl}$  in Schema 5 erläutert.

Die Ausgangsverbindungen (Ib) können nach den oben beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Schema 5:

4-(2-Alkoxy-pyridin-4-yl)-substituierte 2-Thioimidazole



Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in dem Alkohol, den man vorzugsweise in einer Menge von 5 bis 20 Moläquivalenten pro Moläquivalent der Verbindung (Ib) verwendet, bei niederen Alkoholen auch bis zum Hundertfachen, in Anwesenheit einer starken Säure wie HCl oder Trifluoressigsäure, Methansulfonsäure etc.. Die Reaktionstemperatur liegt im Allgemeinen im Siedebereich der niederen Alkohole, bei höheren Alkoholen im Bereich von 100 bis 200 °C. Es hat sich als günstig erwiesen den Alkohol, z. B. mit gasförmigem HCl zu sättigen oder während der Umsetzung nachzusättigen.

Der Austausch von Fluor gegen Alkoxy in Position 2 des Pyridylsubstituenten kann alternativ auf einer früheren Synthesestufe ausgeführt werden zB auf der Stufe der Oximketone oder der Aminketone. Die Umsetzungen laufen in diesen Fällen unter Bedingungen vergleichbar zu denen der eben beschriebenen der Zwischenstufe Ib (22c).

**Verfahren E, F und G:**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, bei denen  $R^3$  für einen Amido-Substituenten steht ( $R^3 = NR^7COR^{10}$ ), werden zum einen ausgehend von den 2-Thioimidazolen mit 4(5)-(2-Halogenpyridin-4-yl)-Substitution hergestellt. Das Verfahren (Verfahren E) ist am Beispiel der 2-Benzoylamido- ( $R^3 = NH-COPh$ ) mit  $R^1 = p$ -Fluorphenyl in Schema 6.1 erläutert. Zum zweiten können weitere Amido-substituenten nach Hydrolyse der Amide zu den Amin-substituierten ( $R^3 = NR^7H, NHR^{10}$ ) 2-Thioimidazolen und deren erneute Acylierung oder Derivatisierung zu Amiden, Harnstoffen und Urethanen erhalten werden (Verfahren F). Dies ist in Schema 6.2 erläutert. Zum dritten können 2-Amino-pyridin-Vorläufer-Verbindungen aus 4(5)-(2-Halogenpyridin-4-yl)-Verbindungen über den Umweg der 4(5)-(2-Azidopyridin-4-yl)-Verbindungen erhalten werden (Verfahren G). Bei dieser Variante wird das Halogen nukleophil durch Alkali-Azid substituiert und anschließend die Azidgruppe durch Reduktionsmethoden zur Aminogruppe umgewandelt, siehe Schema 6.3.

**Verfahren H:**

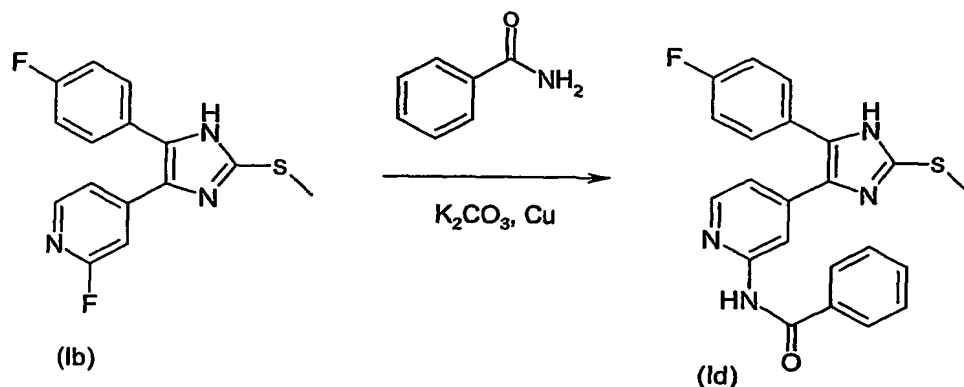
Diese interessante Variante eröffnet auch den Zugang zu alkylierten Aminen aus Aldehyd- und Keton-vorläufern. Wird die Umwandlung der Azid-Gruppe in die Amino-Gruppe unter Hydrierungsbedingungen mit einem Hydrierkatalysators in Gegenwart dieser Aldehyde und Ketone vorgenommen, werden alkylierte Amine mit  $R^3 = NHCH_2-B$  bzw.  $NHCH(Alkyl)-B$  erhalten (Verfahren H, Schema 6.4). Zum gleichen Ergebnis gelangt man, wenn das Azid mit einem Phosphin zum Phosphimid gespalten und diese nach einer Aza-Wittig-Reaktion mit einem Aldehyd (oder Keton) erhaltenen Imide mit komplexen Hydriden zu den Aminen reduziert werden (Verfahren H, Schema 6.5).

Die Ausgangsverbindungen (Ib) können nach den oben beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Schema 6:

## 6.1: 4-(2-Amido-pyridin-4yl)-substituierte 2-Thioimidazole

5



10

Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in dem jeweiligen Amid das man vorzugsweise in einer Menge von 5 bis 20 Moläquivalenten pro Moläquivalent der Verbindung (Ib) verwendet. Die Reaktionstemperatur liegt im Allgemeinen im Bereich von 100 bis 200 °C. Gewünschtenfalls kann auch ein inertes Lösungsmittel, wie Dioxan, Dimethylformamid, Diethylacetamid, Tetraethylharnstoff, Methylpyrrolidon, etc. und entsprechende Zusätze wie Alkalicarbonate oder einwertige Kupferhalogenide, zur Neutralisation freiwerdender Säureäquivalente oder zur Katalyse des Halogenaustrittes, verwendet werden.

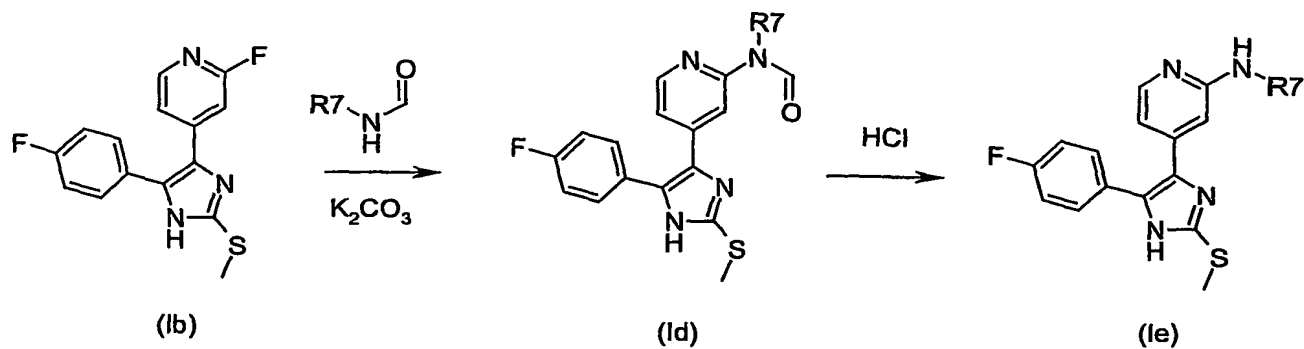
15

20

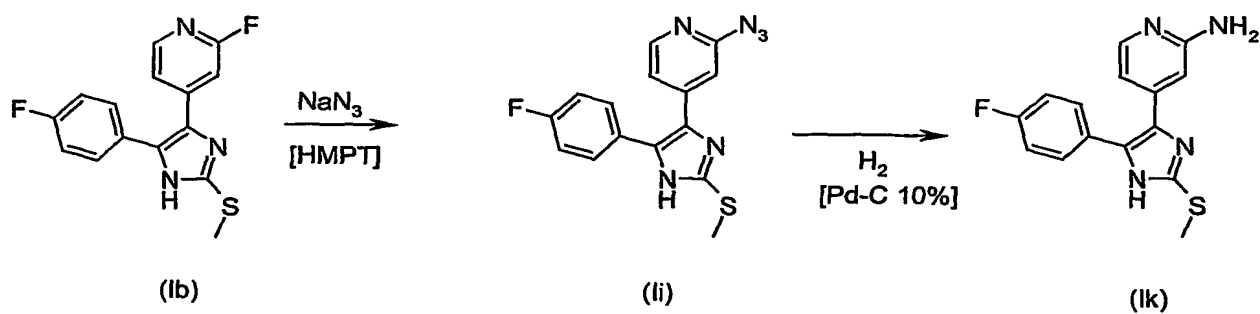
Die 2-Aminopyridin-Verbindungen können aus 2-Amidoacyl-Pyridinen durch Hydrolyse erhalten werden (6.2) oder aber durch Azid-Substitution der 2-Fluorverbindungen und nachfolgende Reduktion der 2-Azido-Pyridine (6.3) z. B. mittels Hydrierung auf Palladium-Aktivkohle in alkoholischen Lösemitteln.



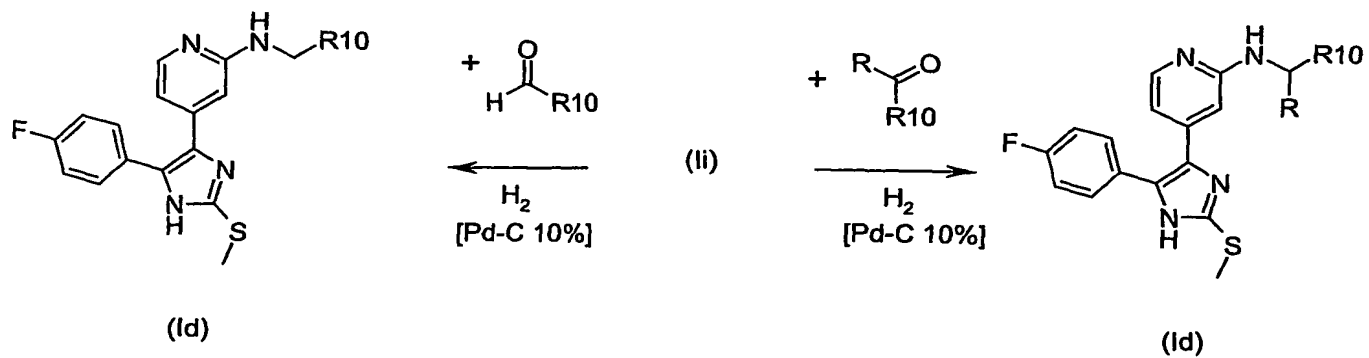
## 6.2



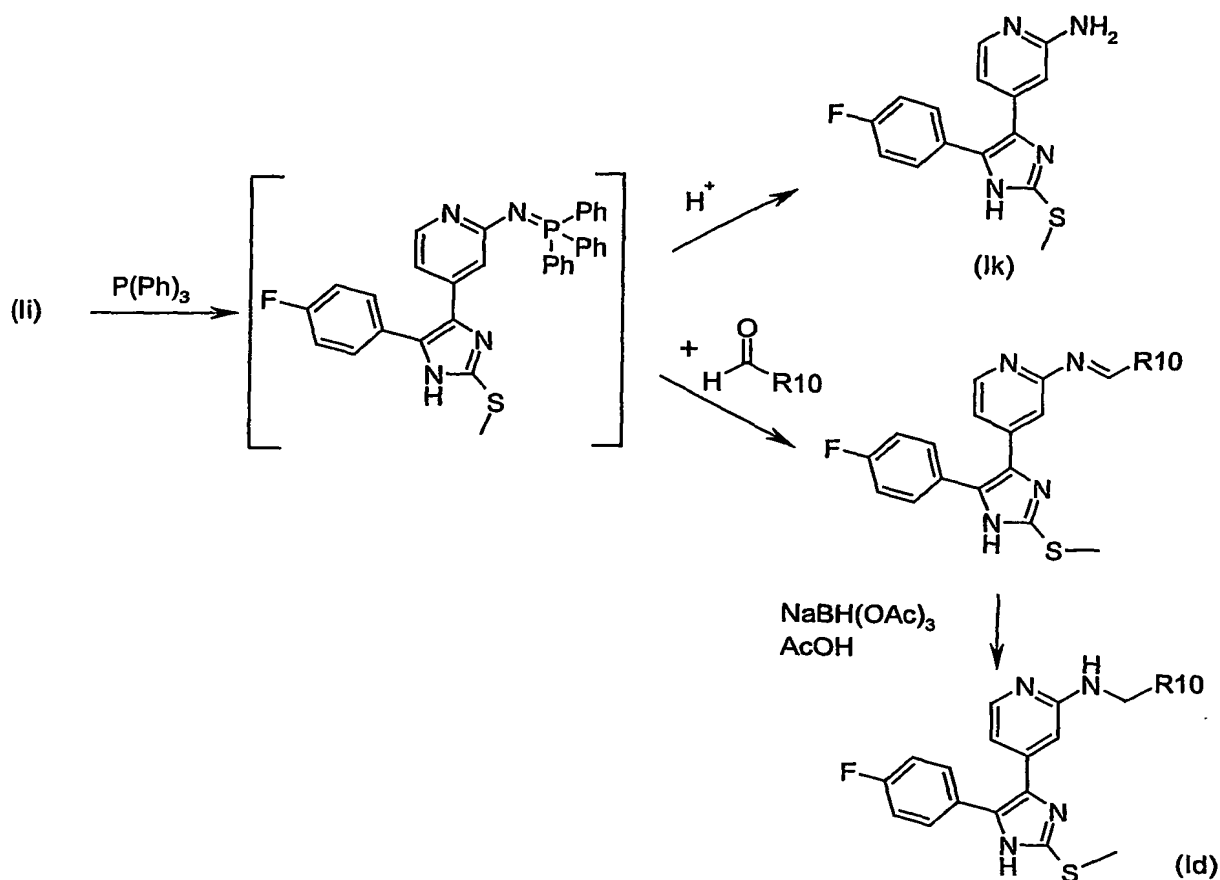
## 6.3



## 6.4



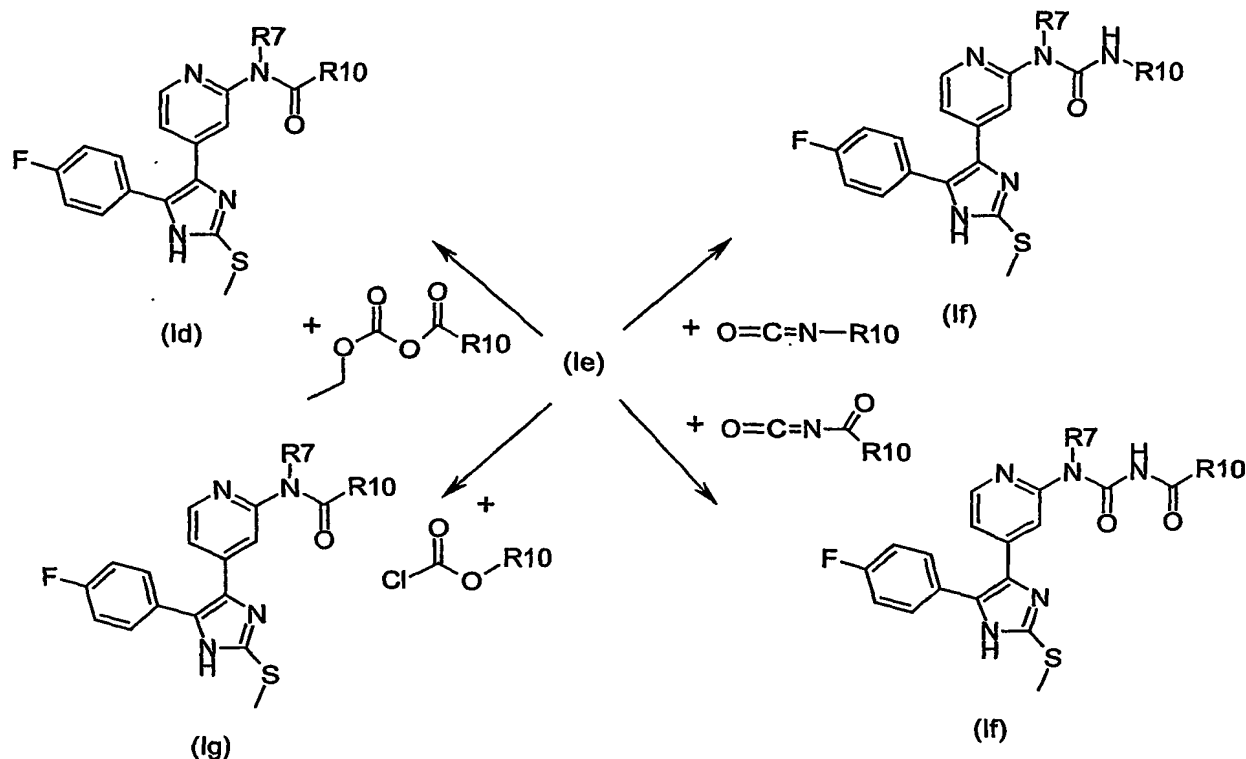
6.5



Weitere Umwandlungen der erhaltenen Amine (Ik, Id) durch Derivatisierung sind möglich (Verfahren F). Umsetzungen der Amine Id und Ik sowohl mit Säureanhydriden und Säurechloriden zu weiteren Amiden, als auch Umsetzungen mit Chloameisensäureestern zu Urethanen, mit Isocyanaten zu Harnstoffen und mit Acylisocyanaten zu Acylharnstoffen kommen zur Anwendung. Diese Derivatbildungen sind die in Schema 7 erläutert.

Schema 7

Umwandlungen der Amine (Ik, Id) zu Amiden, Urethanen, und Harnstoffen



5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen *in vitro* und *in vivo* immunmodulierende und die Cytokinfreisetzung hemmende Wirkung. Cytokine sind Proteine wie

10 TNF- $\alpha$  und IL- $\beta$ , die eine wichtige Rolle bei zahlreichen inflammatorischen Erkrankungen spielen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich durch ihre die Cytokinfreisetzung hemmende Wirkung zur Behandlung von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit einer Störung des Immunsystems stehen. Sie eignen sich beispielsweise zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, Krebs, rheumatoider Arthritis, Gicht, septischem Schock, Osteoporosis, neuropathischem Schmerz, HIV-

15 Ausbreitung, HIV-Demenz, viraler Myokarditis, insulinabhängiger Diabetes, Periodontalerkrankungen, Restenosis, Alopezie, T-Zell-Depletion bei HIV-Infektionen oder AIDS, Psoriasis, akuter Pankreatitis, Abstoßungsreaktionen bei allogenen Transplantaten, allergisch bedingter Lungenentzündung, Artherosklerose, Multipler Sklerose, Kachexie, Alzheimer Erkrankung, Schlaganfall, Iktus, Colitis ulcerosa, Morbus

20 Crohn, Inflammatory-Bowel-Disease (IBD), Ischämie, kongestive Herzinsuffizienz,

Lungen-Fibrose, Hepatitis, Glioblastom, Guillain-Barre-Syndrom, systematischer Lupus erythematodes, Adult-respiratory-distress-Syndrom (ARDS) und Atemnotsyndrom.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder als einzelne therapeutische Wirkstoffe oder als Mischungen mit anderen therapeutischen Wirkstoffen verabreicht werden. Die Verbindungen können alleine verabreicht werden, im Allgemeinen werden sie jedoch in Form pharmazeutischer Mittel dosiert und verabreicht, d. h. als Mischungen der Wirkstoffe mit geeigneten pharmazeutischen Trägern oder Verdünnungsmitteln. Die Verbindungen oder Mittel können oral oder parenteral verabreicht werden, vorzugsweise werden sie in oralen Dosierungsformen gegeben.
- 10

- Die Art des pharmazeutischen Mittels oder Trägers bzw. des Verdünnungsmittels hängt von der gewünschten Verabreichungsform ab. Orale Mittel können beispielsweise als Tabletten oder Kapseln vorliegen und können übliche Exzipienzien enthalten, wie Bindemittel (z. B. Sirup, Akazia, Gelatine, Sorbit, Tragant oder Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffe (z. B. Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin), Gleitmittel (z. B. Magnesiumstearat, Talcum, Polyethylenglycol oder Siliciumdioxid), desintegrierende Mittel (z. B. Stärke) oder Netzmittel (z. B. Natriumlaurylsulfat). Flüssige Oralpräparate können in Form wässriger oder ölgiger Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Elixiere oder Sprays und dergleichen sein. Sie können auch als Trockenpulver vorliegen, das zur Rekonstitution mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger aufbereitet wird. Derartige flüssige Präparate können übliche Additive, beispielsweise Suspendiermittel, Geschmacksstoffe, Verdünnungsmittel oder Emulgatoren enthalten. Für die parenterale Verabreichung kann man Lösungen oder Suspensionen mit üblichen pharmazeutischen Trägern einsetzen.
- 15
- 20
- 25

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder Mittel können an Säuger (Mensch oder Tier) in einer Dosis von etwa 0,5 mg bis 100 mg pro kg Körpergewicht pro Tag verabreicht werden. Sie können in einer Einzeldosis oder in mehreren Dosen gegeben werden. Das Wirkungsspektrum der Verbindungen als Inhibitoren der Cytokinfreisetzung wurde anhand nachstehender Testsysteme untersucht (C. Donat und S. Laufer in Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 333, Suppl. 1, 1 - 40, 2000).
- 30

In-vitro-Testverfahren mit humanem Vollblut

Proben aus humanem Kalium-EDTA-Vollblut (à 400 µl) werden mit der Testsubstanz versetzt und 15 min bei 37 °C in einem CO<sub>2</sub>-Inkubator (5 % CO<sub>2</sub>; 95 % feuchtigkeitsgesättigte Luft) vorinkubiert. Danach werden die Proben 4 Stunden mit 1 µg/ml LPS (*E.coli* 026:B6) bei 37 °C in einem CO<sub>2</sub>-Inkubator (5 % CO<sub>2</sub>; 95 % feuchtigkeitsgesättigte Luft) stimuliert. Die Reaktion wird gestoppt, indem die Proben auf Eis gestellt, mit DPBS-Puffer versetzt und anschließend 15 min bei 1000\*g zentrifugiert werden. Anschließend wird die Menge IL-1β und TNFα im Plasmaüberstand mittels ELISA ermittelt.

In-vitro-Testverfahren mit PBMCs

1) Aus 1:3 verdünntem humanen Kalium-EDTA-Vollblut werden mittels Dichtegradientenzentrifugation (Histopaque®-1,077) die mononukleären Zellen (PBMCs) isoliert. Diese werden 2-mal mit DPBS-Puffer gewaschen, in Makrophagen-SFM-Medium resuspendiert und auf eine Zellzahl von  $1 \cdot 10^6$  Zellen/ml eingestellt.

Die erhaltene PBMCs-Suspension (à 390 µl Proben) wird mit der Testsubstanz 15 min bei 37 °C in einem CO<sub>2</sub>-Inkubator (5 % CO<sub>2</sub>; 95 % feuchtigkeitsgesättigte Luft) vorinkubiert. Danach werden die Proben 4 Stunden mit jeweils 1 µl/ml LPS (*E.coli* 026:B6) bei 37 °C in einem CO<sub>2</sub>-Inkubator (5 % CO<sub>2</sub>; 95 % feuchtigkeitsgesättigte Luft) stimuliert. Die Reaktion wird gestoppt, indem die Proben auf Eis gestellt, mit DPBS-Puffer versetzt und anschließend 12 min bei 15880\*g zentrifugiert werden. Anschließend wird die Menge IL-1β und TNFα im Plasmaüberstand mittels ELISA ermittelt.

## 2) Kinase-Assay

Mikro-Titerplatten wurden mit 50 µl ATF2-Lösung (20 µg/ml) eine Stunde bei 37 °C beschichtet. Nach dreimaligem Waschen mit Wasser wurden 50 µl Kinase-Mischung (50 mM tris-HCl 10mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM β-Glyzerolphosphat, 10 µg/ml BSA, 1 mM DTT, 100 µM ATP, 100 µM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 10 ng aktiviertes

p38 $\alpha$ ) mit oder ohne Inhibitor in die Vertiefungen gegeben und 1 Stunde bei 37 °C inkubiert. Nach dreimaligem Waschen wurden die Platten mit Phosphor-ATF-2-Antikörper eine Stunde bei 37 °C inkubiert. Nach erneutem dreimaligem Waschen wurde mit alkalischer Phosphatase markiertes Ziege-anti-Kaninchen-IgG eine Stunde bei 37 °C zugegeben (um den Antikörper phosphoryliertes Protein-Substrat-Komplex festzuhalten). Nach dreimaligem Waschen wurde die alkalische Phosphatase-Substratlösung (3mM 4-NPP, 50 mM NaHCO<sub>3</sub>, 50 mM MgCl<sub>2</sub>, 100  $\mu$ l/Vertiefung) 1,5 Stunden bei 37 °C zugegeben. Die Bildung von 4-Nitrophenolat wurde bei 405 nm unter Verwendung eines Mikrotiterplatten-Lesers gemessen. Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden berechnet.

Die Ergebnisse der *in-vitro*-Tests sind in der nachstehenden Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1: Testergebnisse

Verbindung Nr.	IC <sub>50</sub> (μM) p 38	IC <sub>50</sub> (μM) TNF-α	PBMCA IL-1β	K <sub>50</sub> (μM) TNF-α	Vollblut IL-1β
25°		2,2	0,35		
25b	3,8	2,8	0,30		
25c	8,7	4,6	2,7	7,2	2,2
25d		1,9	0,15		
25e		3,1	0,50		
25f	0,65	0,63	0,108		
25g	0,79	0,64	0,056		
25h	0,83	0,67	0,085	17,3	22,3
25i	0,95	0,50	0,15	14,8	13,3
25j	0,70	0,72	0,23		
25k	0,13	0,34	0,030		
25l	0,24	0,35	0,031	14,9	17,1
25m	0,38	0,16	0,039	2,7	0,99
25n	0,34	0,17	0,041		
25o	0,90	0,37	0,044		
26a		60,0	1,8		
26b	4,2	40,5	2,9		
26c	1,42	3,2	0,20		
26d	0,38	2,7	0,045		
26e		21,0	0,18		
27a		12,0	2,1		
27b	9,3	6,9	2,45		
27c	1,45	2,0	0,47		
27d	0,27	0,91	0,040	10,0	15,7

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu begrenzen.

**Beispiel 1****a) 4-(4-Fluorphenyl)-5-pyridin-4-yl-1,3-dihydro-imidazol-2-thion****5 2-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-3-pyridin-4-yl-acrylonitril (a1)**

Zu einer Lösung von metallischem Natrium (17,3 g; 0,7 mol) in absolutem Ethanol (250 mL) wurde ein Gemisch von Isonicotinsäureethylester (75,8 g; 0,5 mol) und 4-Fluorphenylacetonitril (67,6 g; 0,5 mol) zugetropft. Der Reaktionsansatz wurde  
10 15 min bei 100 °C gerührt. Anschließend wurde im Eisbad abgekühlt und mit 600 mL destilliertem H<sub>2</sub>O versetzt. Beim Ansäuern mit konzentriertem HCl (90 mL) fiel das Hydrochlorid von a1 bei pH 1 als gelber Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und im Vakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Fp. 226 °C

**15 2-(4-Fluorphenyl)-1-pyridin-4-yl-ethanon (a2)**

Eine Lösung von a1 (40,6 g; 0,15 mol) in 48%iger Bromwasserstoffsäure (130 mL) wurde 19 h unter Rückfluss gerührt. Der Ansatz wurde im Eisbad abgekühlt, der sich abscheidende Niederschlag (4-Fluorphenylelessigsäure) abfiltriert und mit H<sub>2</sub>O gewaschen.  
20 Beim Neutralisieren des Filtrats mit Ammoniakwasser (80 mL) fiel a2 als dunkelgrüner Niederschlag aus, welcher abfiltriert, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und im Vakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet wurde: hellgrau-beiges Pulver. Fp. 215 °C

**25 2-(4-Fluorphenyl)-1-pyridin-4-yl-ethanon-oxim (a3)**

In eine Suspension von a2 (21,5 g; 0,1 mol) in 50%igem Methanol (350 mL) wurden Natriumacetat (36,1 g; 0,44 mol) und Hydroxylaminhydrochlorid (22,0 g; 0,32 mol) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Beim Abkühlen der klaren Lösung im Eisbad fiel a3 als beigefarbener Niederschlag aus, welcher  
30 abfiltriert, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und im Vakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet wurde. Fp. 155 °C



**2-(4-Fluorphenyl)-1-pyridin-4-yl-ethanon, O-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]oxim (a4)**

Unter Argonatmosphäre wurde **a3** (10,1 g; 0,04 mol) in absolutem Pyridin (50 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf 6 °C abgekühlt und portionsweise mit Toluolsulfonsäurechlorid (10,1 g; 0,05 mol) versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz auf 500 mL Eiswasser gegossen. Der Niederschlag (**a4**) wurde abfiltriert, mit H<sub>2</sub>O kalt gewaschen und im Trockenschrank bei 50 °C getrocknet. Fp. 201 °C

**4-(4-Fluorphenyl)-5-pyridin-4-yl-1,3-dihydro-imidazol-2-thion (1a).**

Unter Argonatmosphäre wurde eine Lösung von **a4** (10,0 g; 0,03 mol) in absolutem Ethanol (56 mL) auf 5 °C abgekühlt und tropfenweise mit einer frisch hergestellten Lösung von metallischem Natrium (0,75 g; 0,03 mol) in absolutem Ethanol (30 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei 5 °C gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (500 mL) wurde weitere 30 min. gerührt. Der Niederschlag (TosOH) wurde abfiltriert und mit Diethylether (4 × 50 mL) gewaschen. Die vereinigte etherische Phase wurde mit 10%iger Salzsäure (3 × 90 mL) extrahiert. Der wässrige Extrakt wurde auf ein Volumen von ca. 40 mL eingengt und mit Kaliumthiocyanat (5,0 g; 0,05 mol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h unter Rückfluss gerührt. Beim Neutralisieren mit 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (270 mL) fiel **a5** als beiger Niederschlag aus, welcher abfiltriert, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und im Trockenschrank bei 60 °C getrocknet wurde. Ausbeute 5,6 g (79 %); Fp. 382 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 7,1 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,3 (m, 2H, 4-Pyr), 7,5 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,5 (m, 2H, 4-Pyr), 12,7 (d, 2H, austauschbar, NH)

Auf entsprechende Weise wurden erhalten:

- 1b: 3-(4-Fluorphenyl)-5-pyridin-4-yl-1,3-dihydroimidazol-2-thion
- 1c: 4-(4-Chlorphenyl)-5-pyridin-4-yl-1,3-dihydroimidazol-2-thion
- 1d: 4-(4-Bromphenyl)-5-pyridin-4-yl-1,3-dihydroimidazol-2-thion
- 1e: 4-Phenyl-5-pyridin-4-yl-1,3-dihydroimidazol-2-thion

**Beispiel 2****1-Chlormethyl-4-methylsulfanyl-benzol (2)**

5 4-Methylsulfanylbenzylalkohol (30,5 g; 0,2 mol) wurde in Dichlormethan (180 mL) gelöst. Der unter Rückfluss gehaltenen Vorlage wurde eine Lösung von Thionylchlorid (23,8 g; 0,2 mol) in Dichlormethan (120 mL) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 h unter Rückfluss gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit H<sub>2</sub>O (2 × 250 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt.  
10 Der ölige Rückstand (6) wurde säulenchromatographisch gereinigt (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2,46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,5 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,2-7,3 (q, 4H, 4-MeS-Ph)

**15 Beispiel 3****1-Chlormethyl-4-methansulfinyl-benzol (3)**

Eine Lösung von 2 (17,3 g; 0,1 mol) in Eisessig (150 mL) wurde auf 10 °C abgekühlt.  
20 Der Vorlage wurde eine Lösung von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35%ige Lösung; 13,1 g; 0,13 mol) in Eisessig (50 mL) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde im Eisbad abgekühlt, mit Eis (200 g) versetzt und mit Ammoniakwasser (290 mL) neutralisiert. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 × 300 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit H<sub>2</sub>O (2 × 300 mL) gewaschen,  
25 über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt. Aus dem öligen Rückstand wurde 3 durch Anreiben und Abkühlen in kristalliner Form gewonnen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2,73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,6 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,5 (d, 2H, 4-MeS(O)-Ph), 7,6 (d, 2H, 4-MeS(O)-Ph)

**Beispiel 4****1-Chlormethyl-4-methansulfonylbenzol (4)**

5 In eine Lösung von **3** (3,0 g; 0,02 mol) in Chloroform (50 mL) wurde m-Chlorperbenzoesäure (70 %; 8,6 g; 0,04 mol) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h unter Rückfluss gerührt. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen (2 ×) und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Einengen der organischen Phase blieb **8** als kristalliner, weißer Feststoff zurück. Fp. 102 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3,07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,6 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,6 (d, 2H, 4-MeSO<sub>2</sub>-Ph), 7,9 (d, 2H, 4-MeSO<sub>2</sub>-Ph)

**Beispiel 5****5-Chlorsulfonyl-2-hydroxy-benzoesäuremethylester (5a)**

20 **5a** wurde ausgehend von Salicylsäuremethylester (10,0 g; 65,7 mmol) nach der in der Synthese von **5c** beschriebenen Methode dargestellt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 4,05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,18 (d, 1H, 8,9 Hz, C<sup>3</sup>-H), 8,09 (dd, 1H, 2,5/9,0 Hz, C<sup>4</sup>-H), 8,57 (d, 1H, 2,5 Hz, C<sup>6</sup>-H), 11,55 (s, 1H, austauschbar, Phenol-OH)

**5-Chlor-3-chlorsulfonyl-2-hydroxy-benzoesäuremethylester (5b)**

**5b** wurde ausgehend von 5-Chlorsalicylsäuremethylester (16,0 g; 85,7 mmol) nach der in der Synthese von **5c** beschriebenen Methode dargestellt.

30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 4,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 8,11 (d, 1H, 2,7 Hz, C<sup>6</sup>-H), 8,19 (d, 1H, 2,7 Hz, C<sup>4</sup>-H), 12,09 (s, 1H, austauschbar, Phenol-OH)

**3-Chlorsulfonyl-4-methoxy-benzoesäure ethylester (5c)**

Eine Lösung von 4-Methoxy-benzoesäureethylester (15,7 g; 87,2 mmol) in CCl<sub>4</sub> (60 mL) wurde auf -15 °C abgekühlt und innerhalb von 15 min tropfenweise mit  
5 Chlorsulfonsäure (17,5 mL; 263 mmol) versetzt, wobei die Temperatur auf -10 °C anstieg. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 50 °C erwärmt, bis das Edukt dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war. Das Reaktionsgemisch wurde unter  
10 Eiskühlung und kräftigem Rühren auf eine Suspension von Eis (50 g) in CCl<sub>4</sub> (100 mL) gegeben. Es wurde 3 min kräftig gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen (3 ×), über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt. Beim Verreiben des öligen, braunen Rückstands mit Diethylether fiel **5c** als kristalliner, weißer Feststoff an.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1,41 (t, 3H, 7,1 Hz, CH<sub>3</sub>), 4,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,42 (q, 2H, 7,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 7,18 (d, 1H, 8,8 Hz, C<sup>5</sup>-H), 8,37 (dd, 1H, 2,1/8,8 Hz, C<sup>6</sup>-H), 8,63 (d, 1H, 2,1 Hz, C<sup>2</sup>-H)

**Beispiel 6****2-Hydroxy-5-mercapto-benzoesäure (6a)**

**6a** wurde ausgehend von **6a** (0,50 g; 2,0 mmol) nach der in der Synthese von **7c** beschriebenen Methode unter Verzicht auf die Alkylierung mit Dimethylsulfat erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 5,39 (bs, 1H, austauschbar, Carboxyl-OH), 6,90 (d, 1H, 8,7 Hz, C<sup>3</sup>-H), 7,45 (dd, 1H, 2,5/8,6 Hz, C<sup>4</sup>-H), 7,75 (d, 1H, 2,5 Hz, C<sup>6</sup>-H), Phenol-OH nicht sichtbar

**Beispiel 7****2-Hydroxy-5-methylsulfanyl-benzoesäure (7a)**

- 5 **7a** wurde ausgehend von **5a** (10,0 g; 40,0 mmol) nach der in der Synthese von **7c** beschriebenen Methode dargestellt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2,48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,97 (d, 1H, 8,7 Hz, C<sup>3</sup>-H), 7,51 (dd, 1H, 2,5/8,7 Hz, C<sup>4</sup>-H), 6,97 (d, 1H, 8,7 Hz, C<sup>3</sup>-H), 7,87 (d, 1H, 2,4 Hz, C<sup>6</sup>-H), 10,26 (bs, 1H, Phenol-OH), CO<sub>2</sub>H nicht sichtbar

10

**5-Chloro-2-hydroxy-3-methylsulfanyl-benzoesäure (7b)**

- 15 **7b** wurde ausgehend von **5b** (13,0 g; 45,6 mmol) nach der in der Synthese von **7c** beschriebenen Methode dargestellt.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,33 (d, 1H, 2,4 Hz, C<sup>6</sup>-H), 7,52 (d, 1H, 2,4 Hz, C<sup>4</sup>-H), Phenol-OH und CO<sub>2</sub>H nicht sichtbar

20 **4-Methoxy-3-methylsulfanyl-benzoesäure (7c)**

- In eine Lösung von **5c** (5,1 g; 18,3 mmol) in Toluol (50 mL) wurde portionsweise Triphenylphosphan (20,5 g; 78,2 mmol) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 4,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Vom Niederschlag (Triphenylphosphinoxid) wurde
- 25 abfiltriert und das gelbe Filtrat mit 10%iger Natronlauge extrahiert (4 ×). Zum vereinigten wässrigen Extrakt wurde Dimethylsulfat (2 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der sich abscheidende Niederschlag wurde durch Erwärmen auf Rückflusstemperatur aufgelöst. Die klare Lösung wurde abgekühlt und mit 20%iger Salzsäure auf pH 1 eingestellt. Der Niederschlag (**7c**)
- 30 wurde abfiltriert, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und im Vakuum über CaCl<sub>2</sub> getrocknet.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 2,43 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>), 3,93 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 6,98 (d, 1H, 8,4 Hz, C<sup>5</sup>-H), 7,79-7,86 (m, 2H, C<sup>2</sup>-/C<sup>6</sup>-H)

**4-Hydroxy-3-methylsulfanyl-benzoesäure (7d)**

Eine Suspension von **7c** (0,5 g; 2,5 mmol) in Eisessig/Bromwasserstoffsäure 48 % (1+1, 7 mL) wurde 6 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, auf H<sub>2</sub>O (20 mL) gegeben und mit 10%iger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung auf pH 2 eingestellt. Die wässrige Lösung wurde mit Diethylether extrahiert (4 × 20 mL). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen (2 ×), über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Beim Stehenlassen bei Raumtemperatur kristallisierte der schmutzig-braune, ölige Rückstand (**7d**) aus. Das Kristallisat wurde mit H<sub>2</sub>O ausgerührt, abfiltriert und getrocknet.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2,38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,05 (d, 1H, 8,5 Hz, C<sup>5</sup>-H), 8,02 (dd, 1H, 2,2/8,5 Hz, C<sup>6</sup>-H), 8,29 (d, 1H, 2,2 Hz, C<sup>2</sup>-H), Phenol-OH und CO<sub>2</sub>H nicht sichtbar

**Beispiel 8****2-Hydroxymethyl-4-methylsulfanyl-phenol (8a)**

**8a** wurde ausgehend von **7a** (1,5 g; 8,1 mmol) nach der in der Synthese von **8c** beschriebenen Methode dargestellt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ ppm) 2,42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,79 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,81 (d, 1H, 8,4 Hz, C<sup>6</sup>-H), 7,01 (d, 1H, 2,1 Hz, C<sup>3</sup>-H), 7,17 (dd, 1H, 2,3/8,4 Hz, C<sup>3</sup>-H), OH nicht sichtbar

**4-Chloro-2-hydroxymethyl-6-methylsulfanyl-phenol (8b)**

**8b** wurde ausgehend von **7b** (2,2 g; 10,1 mmol) nach der in der Synthese von **8c** beschriebenen Methode dargestellt.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,3-5,5 (bs, 1H, austauschbar, Hydroxyl-OH), 7,03 (d, 1H, 2,6 Hz, C<sup>5</sup>-H), 7,11 (d, 2,4 Hz, C<sup>3</sup>-H), 9,02 (bs, 1H, austauschbar, Phenol-OH)

**4-Hydroxymethyl-2-methylsulfanyl-ph nol (8c)**

Unter Eiskühlung wurde eine Lösung von **7d** (1,37 g; 7,4 mmol) in abs. Tetrahydrofu-  
ran (THF; 15 mL) zu einer Suspension von 95%igem LiAlH<sub>4</sub> (0,55 g; 14 mmol) in ab-  
5 solutem THF (10 mL) in einem ausgeheizten und mit Argon gespülten Dreihalskolben  
(DHK) so zugetropft, dass nur mäßige Gasentwicklung erfolgte. Nach beendeter Zu-  
gabe wurde die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch 30 min bei Raumtempe-  
ratur und weitere 21 h bei 55 – 65 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter  
Eiskühlung mit Eiswasser versetzt. Der Niederschlag von Al(OH)<sub>3</sub> wurde durch Zu-  
10 satz von 10%iger Schwefelsäure aufgelöst und die wässrig-saure Lösung (pH 1) mit  
Diethylether (3 × 50 mL) extrahiert. Der vereinigte etherische Extrakt wurde mit  
10%iger Natronlauge extrahiert (2 × 25 mL). Die vereinigte natronalkalische Lösung  
wurde mit 20%iger Salzsäure neutralisiert. Der Niederschlag (**8c**) wurde abfiltriert,  
mit H<sub>2</sub>O gewaschen und getrocknet. Eine weitere Menge an **8c** wurde durch Extrak-  
15 tion der neutralen, wässrigen Lösung mit Diethylether gewonnen. Der etherische Ex-  
trakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und  
eingengt: kristalliner, weißer Rückstand.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,97 (d, 1H, 8,3 Hz,  
20 C<sup>6</sup>-H), 7,24 (dd, 1H, 2,0/8,4 Hz, C<sup>5</sup>-H), 7,50 (d, 1H, 2,0 Hz, C<sup>3</sup>-H), OH nicht sichtbar

**Beispiel 9****2-Hydroxy-5-methylsulfanyl-benzaldehyd (9a)**

25 Die Titelverbindung fiel als Nebenprodukt in der Synthese von **8a** an.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2,48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,96 (d, 1H, 9,8 Hz, C<sup>3</sup>-H), 7,48-7,54 (m,  
2H, C<sup>4</sup>-/C<sup>6</sup>-H), 9,87 (s, 1H, austauschbar, OH), 10,91 (s, 1H, Aldehyd-H)

**B ispiel 10****4-(3-Chlorethyl)-benzolsulfonylchlorid (10a)**

5 Unter Eiskühlung wurde innerhalb von 40 min (2-Chlorethyl)benzol (14,0 g; 0,1 mol) zu Chlorsulfonsäure (72 g) zugetropft. Die braune Lösung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt, im Eisbad abgekühlt und portionsweise auf Eis gegeben, wobei sich eine zähe, nicht filtrierbare Masse abschied. Die wässrige Lösung wurde mit Ethylacetat extrahiert (3 ×). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit 10%iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Der ölige Rückstand wurde in *tert*-Butylmethylether/Petrolether aufgenommen. Die Lösung wurde mit einem Glasstab angerieben und abgekühlt. Das weiße Kristallisat wurde abfiltriert und getrocknet. Weiteres Reaktionsprodukt wurde aus der Mutterlauge gewonnen. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der Synthese von **11a** eingesetzt.

15

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3,20 (t, 2H, 6,8 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,79 (t, 2H, 6,8 Hz, CH<sub>2</sub>), 7,46-7,53 (m, 2H, Phenyl), 7,97-8,04 (m, 2H, Phenyl)

**4-(3-Chlorpropyl)-benzolsulfonylchlorid (10b)**

20

**10b** wurde ausgehend von (3-Chlorpropyl)benzol (15,5 g; 0,1 mol) nach der in der Synthese von **10a** beschriebenen Methode dargestellt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der Synthese von **11b** eingesetzt.

25

MS: m/z (%) 253 (90, M<sup>+</sup>), 217 (100, M<sup>+</sup>-Cl), 189 (35), 153 (97, M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>Cl), 125 (94), 119 (65, Phenylpropylcarbenium<sup>+</sup>), 91(90), 77 (29, Phenyl<sup>+</sup>)

**Beispiel 11**

30

**1-(3-Chlorethyl)-4-methylsulfanyl-benzol (11a)**

**11a** wurde ausgehend von **10a** (12,0 g; 0,05 mol) nach der in der Synthese von **11b** beschriebenen Methode dargestellt.



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2,47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,02 (t, 2H, 7,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,68 (t, 2H, 7,5 Hz, CH<sub>2</sub>), 7,11-7,25 (m, 4H, Phenyl)

### 1-(3-Chlorpropyl)-4-methylsulfanyl-benzol (11b)

5 Bei Raumtemperatur wurde zu einer Suspension von LiAlH<sub>4</sub> (2,9 g; 7,6 mmol) in Diethylether (50 mL) eine Lösung von **10b** (12,7 g; 5,0 mmol) in Diethylether (75 mL) innerhalb von 2,5 h zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsge-  
misch bei Raumtemperatur und gelegentlicher Zugabe von LiAlH<sub>4</sub> gerührt, bis das  
10 Edukt dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war (2,5 h). In den Reaktionsansatz wurde unter Eiskühlung Eis eingetragen und die wässrige Phase mit 10%iger Salzsäure angesäuert (pH 1). Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert (3 ×). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit 10%iger Natronlauge (4 × 50 mL) bis zur weitgehenden Farblosig-  
15 keit gewaschen. Der vereinigte natronalkalische Auszug wurde mit Dimethylsulfat (9,0 g; 7,0 mmol) versetzt und 16,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die ölige Abscheidung wurde in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase erneut mit Diethylether extrahiert (2 ×). Der vereinigte organische Extrakt wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Der braune, ölige  
20 Rückstand wurde am Kugelrohr destilliert (0,2 mbar, 250 °C).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2,01-2,11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,73 (t, 2H, 7,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,51 (t, 2H, 6,5 Hz, CH<sub>2</sub>), 7,09-7,25 (m, 4H, Phenyl)

## 25 Beispiel 12

### 1-(2-Chlorethyl)-4-methansulfinyl-benzol (12a)

30 Zu einer Lösung von **11a** (1,5 g; 8,0 mmol) in Eisessig (20 mL) wurde unter Kühlung eine 35%ige Lösung von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,9 g; 9,3 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde nach beendeter Zugabe 2,5 h bei Raumtemperatur gerührt, unter Kühlung mit Eiswasser verdünnt und mit 25%igem Ammoniakwasser auf pH 8 eingestellt. Die ölige, weiße Abscheidung wurde mit Diethylether aufgenommen und die wässrige Pha-

se mit Diethylether extrahiert (3 ×). Der vereinigte organische Extrakt wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2,73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,14 (t, 2H, 7,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,76 (t, 2H, 7,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 7,38-7,42 (m, 2H, Phenyl), 7,60-7,64 (m, 2H, Phenyl)

### **1-(3-Chlorpropyl)-4-methansulfinyl-benzol (12b)**

**12b** wurde ausgehend von **11b** (2,0 g; 10,0 mmol) nach der in der Synthese von **12a** beschriebenen Methode dargestellt. Fp: 46 °C

Allgemeine Methoden zur Herstellung der Verbindungen der Formel I:

### **Herstellung der 2-Arylalkyl- oder Alkylsulfanylimidazole (Allgemeine Methode A)**

Eine Suspension des jeweiligen Imidazol-2-thions (1 Äquivalent), der jeweiligen Base (1,2 Äquivalente) und des jeweiligen Arylalkyl- oder Alkylhalogenids (1 Äquivalent) in Ethanol/THF (8+2) wurde solange unter Rückfluss gerührt, bis das Imidazol-2-thion dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Das meist rot-orange gefärbte Filtrat wurde eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie, Umkristallisation oder Ausrühren gereinigt. Auf diese Weise wurden die Verbindungen **13a - c**, **14a - c** sowie **17a - m** hergestellt.

### **Herstellung der 2-Benzylsulfanylimidazole mit phenolischer Funktionalität im Rest R<sup>2</sup> (Allgemeine Methode B)**

Durch Zusatz von 10%iger Salzsäure (10 - 15 Tropfen) wurde Imidazol-2-thion **1a** (1 Äquivalent) in Eisessig (5 mL) aufgelöst. Der jeweilige Benzylalkohol (1 Äquivalent) wurde zur hellgelb gefärbten Vorlage zugegeben und das Reaktionsgemisch bei geeigneter Temperatur solange gerührt (Temperatur/Zeit), bis **1a** dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war. Im Falle der Sulfoxide **18g-i** wurde eine 35%ige H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 4 h bei Raum-

temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit H<sub>2</sub>O (5 mL) verdünnt und mit 25%igem Ammoniakwasser auf pH 8 eingestellt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie, Umkristallisation oder Ausrühren gereinigt. Auf diese Weise wurden die Imidazol-2-ylsulfanylmethyl-phenole **18a-i** hergestellt.

### Herstellung N-substituierter 2-Aminopyridine (Allgemeine Methode C)

Unter Argon wurde das jeweilige 5-(2-Halogenopyridin-4-yl)-imidazol (1 Äquivalent) in dem jeweiligen Amin (ca. 10 Äquivalente) suspendiert. Das Reaktionsgemisch wurde bei der jeweiligen Temperatur solange gerührt, bis das Edukt dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in 10 % Zitronensäure aufgenommen, die zuvor mit 20 % NaOH auf pH 5 eingestellt worden war. Die wässrige Emulsion wurde mit Ethylacetat extrahiert (3 ×). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit 10 % Zitronensäure/pH 5 (1 ×), 10 % Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (2 ×) und gesättigter NaCl-Lösung (1 ×) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Der ölige Rückstand wurde säulenchromatographisch getrennt. Auf diese Weise wurden die Aminopyridine **25f-p**, **26c-e** und **27c-d** hergestellt.

### Beispiel 13

#### 3-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methylsulfanyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (**13a**)

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1b** (0,42 g; 1,5 mmol) und **2** (0,25 g; 1,4 mmol) nach 4,5-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9+1) erhalten.

Fp. 163 °C

IR (ATR) (attenuated total reflection) 1506, 1493, 1222 (C-F), 837, 806 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,19-7,49 (m, 10H, 3-Pyr, 4-F-Ph und 4-MeS-Ph), 7,78-7,82 (m, 1H, 3-Pyr), 8,45-8,47 (m, 1H, 3-Pyr), 8,61 (s, 1H, 3-Pyr), 12,71 (bs, 1H, austauschbar, NH)

5 **3-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (13b).**

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1b** (0,42 g; 1,5 mmol) und **3** (0,27 g; 1,5 mmol) nach 8-stündiger Reaktionszeit und säu-  
10 lenchromatographischer Trennung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9+1) erhalten.  
Fp. 127 °C

IR (ATR): 1506, 1222 (C-F), 1027 (S=O), 1013, 838, 811 cm<sup>-1</sup>

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 3,19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,16-7,46 (m, 5H, 3-Pyr und 4-F-Ph), 7,56-7,66 (m, 4H, 4-MeS(O)-Ph), 7,72-7,81 (m, 1H, 3-Pyr), 8,41-8,62 (m, 2H, 3-Pyr), 12,77 (bs, 1H, austauschbar, NH)

20 **3-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methansulfonyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (13c).**

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1b** (0,42 g; 1,5 mmol) und **4** (0,29 g; 1,43 mmol) und unter Zusatz von Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,43 g; 4,1 mmol) nach 6,5-stündiger Reaktionszeit und Ausrühren mit heißem Ethylacetat  
25 erhalten. Fp. 129 °C

IR (ATR): 1506, 1296 (SO<sub>2</sub>), 1222 (C-F), 1145 (SO<sub>2</sub>), 1089, 839, 812 cm<sup>-1</sup>

30 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 3,19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,17-7,45 (m, 5H, 3-Pyr und 4-F-Ph), 7,64-7,90 (m, 5H, 3-Pyr und 4-MeSO<sub>2</sub>-Ph), 8,43-8,61 (m, 2H, 3-Pyr), 12,78 (bs, 1H, austauschbar, NH)

**Beispiel 14****4-[5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylsulfanyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (14a)**

5

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1c** (0,26 g; 0,9 mmol) und **6** (0,15 g; 0,87 mmol) und unter Zusatz von Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (zwei Spatelspitzen) nach 6,5-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9+1) erhalten. Fp. 236 °C

10

IR (ATR): 1600, 1492, 1094, 1005, 968, 829, 684 (C-Cl), 561 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,18-7,56 (m, 10H, 4-Pyr, 4-Cl-Ph und 4-MeS-Ph), 8,45-8,55 (m, 2H, 4-Pyr), 12,86 (bs, 1H, austauschbar, NH)

15

**4-[5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (14b)**

20

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1c** (0,26 g; 0,9 mmol) und **3** (0,16 g; 0,85 mmol) und unter Zusatz von 6,5-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9+1) erhalten. Fp. 224 °C

25

IR (ATR): 1600, 1510, 1490, 1033 (S=O), 1001, 967, 829, 677 cm<sup>-1</sup> (C-Cl)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,31-7,65 (m, 10H, 4-Pyr, 4-Cl-Ph und 4-MeS(O)-Ph), 8,44-8,54 (m, 2H, 4-Pyr), 12,87 (bs, 1H, austauschbar, NH)

30

**4-[5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methansulfonyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (14c)**

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1c** (0,26 g; 0,9 mmol) und **4** (0,18 g; 0,9 mmol) und unter Zusatz von Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (zwei Spatelspitzen) nach 6,5-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9+1) erhalten. Fp. 232 °C

IR (ATR): 1603, 1490, 1300 (SO<sub>2</sub>), 1141 (SO<sub>2</sub>), 1086, 1002, 952, 829, 681 (C-Cl), 550 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 3,19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,32-7,58 (m, 6H, 4-Pyr und 4-Cl-Ph), 7,67 (d, 2H, 8,2 Hz, 4-MeSO<sub>2</sub>-Ph), 7,88 (d, 2H, 8,3 Hz, 4-MeSO<sub>2</sub>-Ph), 8,45-8,55 (m, 2H, 4-Pyr), 12,89 (bs, 1H, austauschbar, NH)

**Beispiel 15**

**4-[5-(4-Bromphenyl)-2-(4-methylsulfanyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (15a)**

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1d** (0,25 g; 0,75 mmol) und **2** (0,13 g; 0,72 mmol) nach 5-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9+1) erhalten.

IR (ATR): 1600, 1517, 1490, 1089, 1069, 1003, 968, 826 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,16-7,87 (m, 10H, 4-Pyr, 4-Br-Ph und 4-MeS-Ph), 8,45-8,55 (m, 2H, 4-Pyr), 12,90 (bs, 1H, austauschbar, NH)

**4-[5-(4-Bromphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (15b)**

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1d** (0,25 g; 0,75 mmol) und **3** (0,14 g; 0,72 mmol) nach 10-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9+1) erhalten.

Fp. 222 °C

IR (ATR): 1604, 1487, 1035 (S=O), 1010, 1000, 966, 822 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,40-7,62 (m, 20H, 4-Pyr, 4-Br-Ph und 4-MeS(O)-Ph), 8,49-8,57 (m, 2H, 4-Pyr), 12,90 (bs, 1H, austauschbar, NH)

**4-[5-(4-Bromphenyl)-2-(4-methansulfonyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (15c)**

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1d** (0,25 g; 0,75 mmol) und **4** (0,15 g; 0,72 mmol) nach 5-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9+1) erhalten.

Fp. 226 °C

IR (ATR): 1605, 1318, 1303 (SO<sub>2</sub>), 1145 (SO<sub>2</sub>), 1003, 967, 957, 827, 822 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 3,18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,33-7,89 (m, 10H, 4-Pyr, 4-Br-Ph und 4-MeSO<sub>2</sub>-Ph), 8,45-8,54 (m, 2H, 4-Pyr), 12,91 (bs, 1H, austauschbar, NH)

**B ispiel 16****4-[2-(4-Methylsulfanyl-benzylsulfanyl)-5-phenyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (16a)**

- 5 Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1e** (0,38 g; 1,5 mmol) und **2** (0,25 g; 1,4 mmol) nach 5,75-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9+1) erhalten.

Fp. 213 °C

- 10 IR (ATR): 1601, 1491, 1417, 1094, 1004, 967, 828, 771, 700 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,18-7,58 (m, 11H, 4-Pyr, Ph und 4-MeS-Ph), 8,44-8,47 (m, 2H, 4-Pyr), 12,82 (bs, 1H, austauschbar, NH)

15

**4-[2-(4-Methansulfinyl-benzylsulfanyl)-5-phenyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (16b)**

- Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1e** (0,38 g; 1,5 mmol) und **3** (0,27 g; 1,43 mmol) nach 5,5-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9+1) erhalten.

20

Fp. 189 °C

IR (ATR): 1603, 1494, 1051 (S=O), 1003, 833, 701 cm<sup>-1</sup>

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,32-7,52 (m, 7H, 4-Pyr und Ph), 7,57-7,67 (m, 4H, 4-MeS(O)-Ph), 8,45-8,54 (m, 2H, 4-Pyr), 12,84 (bs, 1H, austauschbar, NH)

**4-[2-(4-Methansulfonyl-benzylsulfanyl)-5-phenyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (16c)**

30

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1e** (0,38 g; 1,5 mmol) und **4** (0,29 g; 1,43 mmol) nach 4,25-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9+1) erhalten.

Fp. 247 °C



IR (ATR): 1602, 1298 (SO<sub>2</sub>), 1145 (SO<sub>2</sub>), 1006, 953, 827, 775, 701 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 3,21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,31-7,58 (m, 7H, 4-Pyr und Ph), 7,70 (d, 2H, 8,3 Hz, 4-MeSO<sub>2</sub>-Ph), 7,91 (d, 2H, 8,3 Hz, 4-MeSO<sub>2</sub>-Ph),  
5 8,45-8,59 (m, 2H, 4-Pyr), 12,87 (bs, 1H, austauschbar, NH)

## B ispiel 17

### 10 4-{5-(4-Fluorphenyl)-2-[2-(4-methansulfinyl-phenyl)-ethylsulfanyl]-1H-imidazol-4-yl}-pyridin (17a)

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,25 g; 0,9 mmol) und **12a** (0,22 g; 1,1 mmol) und unter Zusatz von Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 Spatelspitze) sowie einer katalytischen Menge NaI nach 50-stündiger Reaktionszeit und  
15 säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9+1) erhalten.  
Fp. 177 °C

IR (ATR): 1221 (C-F), 1032 cm<sup>-1</sup> (S=O)

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,06-3,13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,42-3,49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,25-7,65 (m, 10H, 4-Pyr, 4-F-Ph und 4-MeS(O)-Ph), 8,40-8,58 (m, 2H, 4-Pyr), 12,80 (bs, 1H, austauschbar, NH)

### 25 4-{5-(4-Fluorphenyl)-2-[2-(4-methansulfinyl-phenyl)-propylsulfanyl]-1H-imidazol-4-yl}-pyridin (17b)

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,25 g; 0,9 mmol) und **12b** (0,22 g; 1,0 mmol) und unter Zusatz von Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 Spatelspitze) sowie einer katalytischen Menge NaI nach 40-stündiger Reaktionszeit und  
30 säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9+1) erhalten.  
Fp. 142 °C

IR (ATR): 1222 (C-F), 1043 cm<sup>-1</sup> (S=O)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 1,95-2,09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,82 (t, 2H, 7,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,15 (t, 2H, 7,0 Hz, CH<sub>2</sub>), 7,25-7,62 (m, 10H, 4-Pyr, 4-F-Ph und 4-MeS(O)-Ph), 8,46-8,49 (m, 2H, 4-Pyr), 12,86 (bs, 1H, austauschbar, NH)

5 **4-[2-Benzylsulfanyl-5-(4-fluorphenyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (17c)**

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,28 g; 1,0 mmol) und 1-Chlormethylbenzol (0,13 g; 1,0 mmol) nach 6-stündiger Reaktionszeit und Ausrühren mit MeOH erhalten. Fp. 223 °C

10

IR (ATR): 1233 cm<sup>-1</sup> (C-F)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 4,41 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,23-7,51 (m, 11H, 4-Pyr, 4-F-Ph und Bz), 8,44-8,47 (m, 2H, 4-Pyr), 12,82 (bs, 1H, austauschbar, NH)

15

**4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-phenethylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (17d)**

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,5 g; 1,9 mmol) und 2-Chlorethylbenzol (0,28 g; 2,0 mmol) und unter Zusatz von Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 Spatelspitze) sowie einer katalytischen Menge NaI nach 70-stündiger Reaktionszeit und Ausrühren mit EtOH erhalten. Fp. 257 °C

20

IR (ATR): 1223 cm<sup>-1</sup> (C-F)

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,99 (t, 2H, 7,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,40 (t, 2H, 7,5 Hz, CH<sub>2</sub>), 7,17-7,53 (m, 11H, 4-Pyr, 4-F-Ph und Bz), 8,44-8,46 (m, 2H, 4-Pyr), NH nicht sichtbar

**4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(3-phenyl-propylsulfanyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (17e)**

30

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,5 g; 1,9 mmol) und 3-Chlorpropylbenzol (0,31 g; 2,0 mmol) und unter Zusatz von Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 Spatelspitze) sowie einer katalytischen Menge NaI nach 70-stündiger Reaktionszeit und Ausrühren mit EtOH erhalten. Fp. 183 °C

IR (ATR): 1226 cm<sup>-1</sup> (C-F)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 1,90-2,04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,72 (t, 2H, 7,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,12 (t, 2H, 7,0 Hz, CH<sub>2</sub>), 7,18-7,51 (m, 11H, 4-Pyr, 4-F-Ph und Bz), 8,37-8,44 (m, 2H, 4-Pyr), 12,82 (bs, 1H, austauschbar, NH)

**[5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-acetonitril (17f)**

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (1,1 g; 4,0 mmol) und Chloracetonitril (0,30; 4,0 mmol) nach 18-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub> 60, Ethylacetat) erhalten.  
Fp. 219 °C

IR (ATR): 2243 (CN), 1226 cm<sup>-1</sup> (C-F)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 4,32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,34-7,57 (m, 6H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 8,50-8,52 (m, 2H, 4-Pyr), 13,20 (bs, 1H, austauschbar, NH)

**4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (17g)**

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,28 g; 1,0 mmol) und 1-Chlormethylnaphthol (0,18 g; 1,0 mmol) nach 6,5-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub> 60, Ethylacetat) erhalten. Fp. 364 °C

IR (ATR): 1225 cm<sup>-1</sup> (C-F)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 4,90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,25-7,62 (m, 10H, 4-Pyr, 4-F-Ph und Naphthyl), 7,80-7,98 (m, 2H, Naphthyl), 8,20-8,23 (m, 1H, Naphthyl), 8,48-8,52 (m, 2H, 4-Pyr), 12, (bs, 1H, austauschbar, NH)

**4-[2-Cyclohexylmethylsulfanyl-5-(4-fluorophenyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (17h)**

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,25 g; 0,9 mmol) und 1-Chlormethylcyclohexan (0,18 g; 1,0 mmol) und unter Zusatz von Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 Spatelspitze) sowie einer katalytischen Menge NaI nach 47-stündiger Reaktionszeit und Ausrühren mit EtOH erhalten. Fp. 235 °C

IR (ATR): 2922, 2852 (c-Hex), 1222 cm<sup>-1</sup> (C-F)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 0,95-1,23 (m, 5H, *cyclo*-Hex), 1,51-1,85 (m, 6H, *cyclo*-Hex), 3,06 (d, 2H, 6,7 Hz, CH<sub>2</sub>), 7,22-7,51 (m, 6H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 8,43-8,45 (m, 2H, 4-Pyr), 12,76 (bs, 1H, austauschbar, NH)

**4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (17i)**

15

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,41 g; 1,5 mmol) und Methyljodid (0,27 g; 1,9 mmol) nach 8-stündiger Reaktionszeit und Ausrühren mit EtOH erhalten. Fp. 263 °C

IR (ATR): 1226 cm<sup>-1</sup> (C-F)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,22-7,51 (m, 6H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 8,42-8,45 (m, 2H, 4-Pyr), NH nicht sichtbar

**4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(2-methylsulfanyl-benzylsulfanyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (17j)**

25

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,28 g; 1,0 mmol) und 1-Chlormethyl-2-methylsulfanylbenzol (0,17 g; 1,0 mmol) nach 5,5-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub> 60, Ethylacetat) erhalten. Fp. 223 °C

30

IR (ATR): 1228 cm<sup>-1</sup> (C-F)

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 2,51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,13-7,48 (m, 10H, 4-Pyr, 4-F-Ph und 2-MeS-Ph), 8,43-8,46 (m, 2H, 4-Pyr)

**4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(2-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (17k)**

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,28 g; 1,0 mmol) und 1-Chlormethyl-2-methansulfinylbenzol (0,18 g; 1,0 mmol) nach 4-stündiger Reaktionszeit und Umkristallisation aus Methanol/Ethylacetat (1+1) erhalten. Fp. 205 °C

IR (KBr): 1213 (C-F), 1033 cm<sup>-1</sup> (S=O)

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 2,87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,50 (d, 1H, 13,6 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,62 (d, 1H, 13,6 Hz, CH<sub>2</sub>), 7,24-7,33 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,47-7,62 (m, 5H, 4-F-Ph, C<sup>4</sup>-/C<sup>5</sup>-/C<sup>6</sup>-H 2-MeS(O)-Ph), 7,95 (d, 1H, 7,2 Hz, C<sup>3</sup>-H 2-MeS(O)-Ph), 7,99-8,03 (m, 2H, 4-Pyr), 8,55-8,58 (m, 2H, 4-Pyr)

**4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(3-methylsulfanyl-benzylsulfanyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (17l)**

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (1,1 g; 4,1 mmol) und 1-Chlormethyl-3-methylsulfanylbenzol (0,7 g; 4,1 mmol) nach 11-stündiger Reaktionszeit und Umkristallisation aus EtOH erhalten. Fp. 218 °C

IR (KBr): 1225 cm<sup>-1</sup> (C-F)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,16-7,43 (m, 6H, 4-F-Ph und 3-MeS-Ph), 7,56-7,63 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,90-7,93 (m, 2H, 4-Pyr), 8,66-8,69 (m, 2H, 4-Pyr), NH nicht sichtbar

**4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(3-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (17m)**

Zu einer Suspension von **17l** (0,50 g; 1,2 mmol) in Eisessig (7 mL) wurde eine 35%ige Lösung von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,13 mL; 1,3 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 20,5 h bei Raumtemperatur gerührt, mit H<sub>2</sub>O (5 mL) verdünnt, mit 25%igem Ammoniakwasser auf pH 9 eingestellt und mit Ethylacetat extrahiert (3 ×). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen (3 ×) und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das nach Entfernen des Lösemittels erhaltene ölige Rohprodukt wurde mit Diethylether/Ethylacetat (1+1) verrieben und der halbfeste Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (RP-18, MeOH). Fp. 171 °C

IR (KBr): 1228 (C-F), 1019 cm<sup>-1</sup> (S=O)

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 2,67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,13-7,21 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,37-7,58 (m, 8H, 4-Pyr, 4-F-Ph und 3-MeS(O)-Ph), 8,40-8,43 (m, 2H, 4-Pyr)

**Beispiel 18**

**2-[5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-phenol (18a)**

Nach der Allgemeinen Methode B (23 h, Raumtemperatur) wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,20 g; 0,7 mmol) und 2-Hydroxymethylphenol (0,10 g; 0,8 mmol) nach Ausrühren mit EtOH erhalten. Fp. 200 °C (Zersetzung)

IR (ATR): 1266 (OH bending), 1222 (C-F), 1005 (C-O)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 4,37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,70-6,85 (m, 2H, 2-HO-Ph), 7,05-7,14 (m, 1H, 2-HO-Ph), 7,23-7,53 (m, 7H, 4-Pyr, 4-F-Ph und 2-HO-Ph), 8,46-8,49 (m, 2H, 4-Pyr), 9,95 (bs, 1H, austauschbar, OH), 12,81 (bs, 1H, austauschbar, NH)

**3-[5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-phenol (18b)**

Nach der Allgemeinen Methode B (9 h, Rückfluss) wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,20 g; 0,7 mmol) und 3-Hydroxymethylphenol (0,10 g; 0,8 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9+1) erhalten.

Fp. 230 °C

5

IR (ATR): 1287 (OH bending), 1241 (C-F), 1007 cm<sup>-1</sup> (C-O)

10

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 4,34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,65 (dd, 1H, 1,4/8,0 Hz, 3-HO-Ph C<sup>4</sup>-H), 6,79-6,82 (m, 2H, 3-HO-Ph C<sup>2</sup>-/C<sup>6</sup>-H), 7,07-7,15 (m, 1H, 3-HO-Ph C<sup>5</sup>-H), 7,27-7,53 (m, 6H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 9,45 (s, 1H, austauschbar, OH), 12,83 (bs, 1H, austauschbar, NH)

**4-[5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-phenol (18c)**

15

Nach der Allgemeinen Methode B (14 h, Raumtemperatur) wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,20 g; 0,7 mmol) und 4-Hydroxymethylphenol (0,10 g; 0,8 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9+1) erhalten.  
Fp. 250 °C (Zersetzung)

20

IR (ATR): 1271 (OH bending), 1232 (C-F), 1004 cm<sup>-1</sup> (C-O)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 4,32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,69 (d, 2H, 7,5 Hz, 4-HO-Ph), 7,19 (d, 2H, 7,9 Hz, 4-HO-Ph), 7,27-7,51 (m, 6H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 8,43-8,53 (m, 2H, 4-Pyr), 9,41 (s, 1H, austauschbar, OH), 12,79 (bs, 1H, austauschbar, NH)

25

**2-[5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-4-methylsulfanyl-phenol (18d)**

30

Nach der Allgemeinen Methode B (1 h, Raumtemperatur) wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,50 g; 2,9 mmol) und **8a** (0,50 g; 2,9 mmol) nach Ausrühren mit MeOH erhalten. Fp. 243°C

IR (KBr): 1275 (OH bending), 1230 (C-F), 1005 cm<sup>-1</sup> (C-O)

<sup>1</sup>H-NMR (DMF-*d*<sub>7</sub>): δ (ppm) 2,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,90 (d, 1H, 8,4 Hz, 2-HO-Ph C<sup>3</sup>-H), 7,13 (dd, 1H, 2,3/8.3 Hz, 2-HO-Ph C<sup>4</sup>-H), 7,27-7,35 (m, 3H, 4-F-Ph und 2-HO-Ph C<sup>6</sup>-H), 7,51-7,53 (m, 2H, 4-Pyr), 7,58-7,65 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,52-8,55 (m, 2H, 4-Pyr), 10,30-10,70 (bs, 1H, austauschbar, NH), OH nicht sichtbar

5

**4-Chlor-2-[5-(4-fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-6-methylsulfanylphenol (18e)**

10 Nach der Allgemeinen Methode B (1.5 h, 75 °C) wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,80 g; 3,0 mmol) und **8b** (0,60 g; 3,0 mmol) nach Ausrühren mit MeOH erhalten. Fp. 220 °C (Zersetzung)

IR (KBr): 1259 (OH bending), 1225 (C-F), 1007 cm<sup>-1</sup> (C-O)

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,97 (d, 1H, 2,3 Hz, 3-Cl-Ph C<sup>2</sup>-H), 7,17 (d, 1H, 2,3 Hz, 3-Cl-Ph C<sup>4</sup>-H), 7,23-7,51 (m, 6H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 8,48-8,50 (m, 2H, 4-Pyr), 12,74 (bs, 1H, austauschbar, NH), OH nicht sichtbar

20 **4-[5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-2-methylsulfanylphenol (18f)**

Nach der Allgemeinen Methode B (2 h, Raumtemperatur) wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,20 g; 0,7 mmol) und **8c** (0,14 g, 0,8 mmol) nach Ausrühren mit MeOH erhalten. Fp. 230 °C (Zersetzung)

25

IR (KBr): 1227 (C-F), 1019 cm<sup>-1</sup> (C-O)

30 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 2,21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,69 (d, 1H, 8,0 Hz, 4-HO-Ph C<sup>3</sup>-H), 6,90-7,01 (m, 2H, 4-HO-Ph C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup>-H), 7,12-7,21 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,32-7,53 (m, 4H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 8,39-8,43 (m, 2H, 4-Pyr)



**2-[5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-4-methansulfinylphenol (18g)**

Nach der Allgemeinen Methode B (1 h, Raumtemperatur) wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,27 g; 1,0 mmol) und **8a** (0,17 g; 1,0 mmol) unter Zusatz von 35%iger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung nach Umkristallisation aus Toluol/THF (1+1) erhalten. Fp. 216 °C

IR (KBr): 1278 (OH bending), 1232 (C-F), 1031 (S=O), 1003 cm<sup>-1</sup> (C-O)

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 2,60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,96 (d, 1H, 8,2 Hz, 2-HO-Ph C<sup>3</sup>-H), 7,11-7,21 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,41-7,47 (m, 6H, 4-Pyr, 4-F-Ph und 2-HO-Ph C<sup>4</sup>-/C<sup>6</sup>-H), 8,39-8,42 (m, 2H, 4-Pyr)

**4-Chlor-2-[5-(4-fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-6-methansulfinyl-phenol (18h)**

Nach der Allgemeinen Methode B (1,5 h, 75 °C) wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0,27 g; 1,0 mmol) und **8b** (0,21 g, 1,0 mmol) unter Zusatz von 35%iger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub> 60, Aceton) erhalten. Fp. 175 °C (Zersetzung)

IR (KBr): 1265 (OH bending), 1236 (C-F), 1051 (S=O), 1005 cm<sup>-1</sup> (C-O)

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 2,72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,14-7,23 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,39 (d, 1H, 2,6 Hz, 3-Cl-Ph C<sup>2</sup>-H), 7,42-7,49 (m, 6H, 4-Pyr, 4-F-Ph und 3-Cl-Ph C<sup>4</sup>-H), 8,43-8,46 (m, 2H, 4-Pyr)

**Beispiel 19**

**4-[5-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl]-2-methansulfinyl-phenol (19)**

Nach der Allgemeinen Methode B (2,5 h, Raumtemperatur) wurde die Titelverbindung ausgehend von **1a** (0.20 g; 0,7 mmol) und **8c** (0,14 g; 0,8 mmol) unter Zusatz von 35%iger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung nach Ausrühren mit Aceton erhalten.

Fp. 185 °C (Zersetzung)

5

IR (KBr): 1296 (OH bending), 1230 (C-F), 1062 (S=O), 1013 cm<sup>-1</sup> (C-O)

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 2,70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,28 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,78 (d, 1H, 8,3 Hz, 4-HO-Ph C<sup>3</sup>-H), 7,12-7,21 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,28 (dd, 1H, 2,2/8,3 Hz, 4-HO-Ph C<sup>2</sup>-H),  
10 7,39-7,46 (m, 5H, 4-Pyr, 4-F-Ph und 4-HO-Ph C<sup>6</sup>-H), 8,40 (m, 2H, 4-Pyr)

## Beispiel 20

### 15 4-Fluor-N-methoxy-N-methyl-benzamid (20)

Eine Suspension von 4-Fluorbenzoesäure (20 g, 143 mmol) in Thionylchlorid (130 g; 1,1 mol) wurde 6 h unter Rückfluss gerührt: Heftige Gasentwicklung, klare Lösung nach ca. 10 min, Farbvertiefung von Gelb nach Orange. Das überschüssige Thionylchlorid wurde destillativ entfernt (zunächst Normaldruck/40 °C, dann Membranpumpenvakuum/40 °C). Aus dem Destillationsrückstand wurde 4-Fluorbenzoesäurechlorid im Membranpumpenvakuum bei 90 °C über eine kurze Kolonne abdestilliert. Das Reaktionsprodukt kristallisierte bei Aufbewahrung im Kühlschrank aus (n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,5315; F 9 °C, Ausbeute 20 g/89 %). Zu einer Suspension von N,O-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (9,0 g; 92 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 mL) wurde frisch destilliertes Triethylamin (29 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf -10 °C abgekühlt. Innerhalb von 6 min wurde 4-Fluorbenzoesäurechlorid (13,5 g; 85 mmol) unter Kühlung zur Vorlage zuge-  
20 tropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch 1,5 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Die hellbraune Suspension wurde auf  
30 H<sub>2</sub>O (100 mL) gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert (2 ×). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Der ölige, braune Rückstand kristallisierte beim Abkühlen und Anreiben. Das Rohprodukt

wurde an der Ölpumpe getrocknet (Triethylamin-Reste!) und ohne weitere Reinigung umgesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3,37 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,54 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7,04-7,13 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,71-7,78 (m, 2H, 4-F-Ph)

## Beispiel 21

### 2-(2-Chlorpyridin-4-yl)-1-(4-fluorphenyl)-ethanon (21a)

Zu einer auf -85 °C abgekühlten Lösung von Diisopropylamin (15 mL, 106 mmol) in THF abs. (150 mL) wurde in einem ausgeheizten und mit Argon gespülten DHK n-BuLi (15%ige Lösung in n-Hexan, 45 mL, 104 mmol) zugetropft: Temperaturanstieg auf -50 °C. Nach beendeter Zugabe wurde die hellgelbe Lösung 55 min bei -85 °C gerührt. Zu dieser Vorlage wurde bei -85 °C eine Lösung von 2-Chlor-4-methylpyridin (2-Chlor-γ-picolin, 8,6 g; 68 mmol) in THF abs. (75 mL) zugetropft: Temperaturanstieg auf -50 °C, sofortige Purpurfärbung. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 1 h bei -85 °C gerührt und bei dieser Temperatur innerhalb von 3 min mit einer Lösung von **20** (12,4 g; 68 mmol) in THF abs. (75 mL) versetzt: Temperaturanstieg auf -60 °C. Das purpurfarbene, breiige Reaktionsgemisch wurde 1 h bei -85 °C gerührt und anschließend innerhalb von 1 h auf 0 °C erwärmt. Der Ansatz wurde auf gesättigte NaCl-Lösung (300 mL) gegeben, die mit Ethylacetat (300 mL) überschichtet war. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (2 × 250 mL), wobei sich an der Phasengrenzfläche nur wenig brauner, schaumiger Niederschlag von 1,3-Bis-(2-chlorpyridin-4-yl)-2-(4-fluorphenyl)-propan-2-ol abschied. Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Der ölige Rückstand wurde in etwas *tert*-Butylmethylether aufgenommen und über Nacht bei 4 °C gelagert. Das Kristallisat wurde abfiltriert und getrocknet.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 4,26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,11-7,26 (m, 4H, C<sup>3</sup>-/C<sup>5</sup>-H 2-Cl-Pyr und 4-F-Ph), 7,99-8,06 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,35 (dd, 1H, 0,6/5,1 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-Cl-Pyr)

**1-(4-Fluorphenyl)-2-(2-fluorpyridin-4-yl)-ethanon (21b)**

**21b** wurde ausgehend von 2-Fluor-4-methyl-pyridin (13,9 g; 125 mmol) nach der in der Synthese von **21a** beschriebenen Methode dargestellt.

5

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 4,32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,85-6,86 (m, 1H, C<sup>3</sup>-H 2-F-Pyr), 7,08-7,19 (m, 3H, C<sup>5</sup>-H 2-F-Pyr und 4-F-Ph), 8,00-8,07 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,18 (d, 1H, 5,1 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-F-Pyr)

**2-(2-Brompyridin-4-yl)-1-(4-fluorphenyl)-ethanon (21c)**

**21c** wurde ausgehend von 2-Brom-4-methyl-pyridin (9,6 g; 56 mmol) nach der in der Synthese von **21a** beschriebenen Methode dargestellt.

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 4,35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,17-7,37 (m, 3H, 2-Br-Pyr und 4-F-Ph), 7,50 (s, 1H, C<sup>3</sup>-H 2-Br-Pyr), 8,07-8,15 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,42 (d, 1H, 5,1 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-Br-Pyr)

**Beispiel 22**

20

**1-(2-Chlorpyridin-4-yl)-2-(4-fluorphenyl)-ethan-1,2-dion-1-oxim (22a)**

Eine Lösung von **21a** (3,0 g; 12 mmol) in Eisessig (30 mL) wurde unter Rühren und Kühlung im Wasserbad (ca. 10 °C) innerhalb von 2,5 min tropfenweise mit einer Lösung von NaNO<sub>2</sub> (0,85 g; 12,3 mmol) in H<sub>2</sub>O (10 mL) versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 0,5 h bei Raumtemperatur gerührt, mit H<sub>2</sub>O (60 mL) ergänzt und weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Der hellbeige Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über CaCl<sub>2</sub> getrocknet.

30

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 7,34-7,52 (m, 4H, C<sup>3</sup>-/C<sup>5</sup>-H 2-Cl-Pyr und 4-F-Ph), 7,93-8,00 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,47 (d, 1H, 5,2 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-Cl-Pyr), 12,71 (bs, 1H, austauschbar, OH)

**1-(2-Fluorpyridin-4-yl)-2-(4-fluorphenyl)-ethan-1,2-dion-1-oxim (22b)**

**22b** wurde ausgehend von **21b** (10,0 g; 43 mmol) nach der in der Synthese von **22a** beschriebenen Methode dargestellt.

5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 7,19-7,20 (m, 1H, C<sup>3</sup>-H 2-F-Pyr), 7,35-7,47 (m, 3H, C<sup>5</sup>-H 2-F-Pyr und 4-F-Ph), 7,91-7,98 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,29 (d, 1H, 5,3 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-F-Pyr), 12,69 (s, 1H, austauschbar, OH)

10

**1-(4-Fluorphenyl)-2-(2-isopropoxyppyridin-4-yl)-ethan-1,2-dion-2-oxim (22c)**

Eine Lösung von **22b** (200 mg; 0,76 mmol) in HCl-gesättigtem Isopropanol (15 mL) wurde 2,5 h unter Rückfluss gerührt. Die Lösung wurde eingeeengt und der gelblich-weiße Rückstand mit wenig Ethanol ausgerührt, abfiltriert und getrocknet.

15

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 1,24 (d, 6H, 6,2 Hz, 2 × CH<sub>3</sub>), 5,15-5,27 (m, 1H, Methin-H), 6,54 (s, 1H, C<sup>3</sup>-H 2-Iso-O-Pyr), 7,08 (dd, 1H, 1,2/5,3 Hz, C<sup>5</sup>-H 2-Iso-O-Pyr), 7,36-7,49 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,88-7,97 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,19 (d, 1H, 5,4 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-Iso-O-Pyr), 12,44 (bs, 1H, austauschbar, OH)

20

**1-(2-Brompyridin-4-yl)-2-(4-fluorphenyl)-ethan-1,2-dion-1-oxim (22d)**

**22d** wurde ausgehend von **21c** (5,0 g; 17 mmol) nach der in der Synthese von **22a** beschriebenen Methode dargestellt.

25

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 7,40-7,48 (m, 3H, C<sup>3</sup>-H 2-Br-Pyr und 4-F-Ph), 7,65 (d, 1H, 0,8 Hz, C<sup>5</sup>-H 2-Br-Pyr), 7,93-8,01 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,45 (d, 1H, 5,2 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-Br-Pyr), 12,72 (bs, 1H, austauschbar, OH)

30

**Beispi I 23****2-Amino-2-(2-chlorpyridin-4-yl)-1-(4-fluorphenyl)-ethanon-hydrochlorid (23a)**

5 **22a** (1,5 g; 5,4 mmol) wurde unter leichtem Erwärmen in Methanol (15 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit salzsaurem Methanol (20 mL) ergänzt und in einen DHK überführt. In die Vorlage wurde Pd-C 10 % (150 mg) eingetragen. Das Reaktionsgefäß wurde an der Ölpumpe evakuiert und anschließend über eine Gaseinleitungskapillare mit H<sub>2</sub> beschickt (4 ×). Die Suspension wurde bei  
10 Raumtemperatur im abgeschlossenen Dreihalskolben in H<sub>2</sub>-Atmosphäre geschüttelt (240 Hub/min), bis das Edukt dünn-schichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war (6 h). Die Suspension wurde filtriert und der Katalysator mit reichlich Methanol gewaschen. Das vereinigte Filtrat wurde eingengt und der senffarbene, fest-amorphe Rückstand an der Ölpumpe getrocknet. Das Rohprodukt wurde ohne weitere  
15 Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 6,53 (bs, 1H, Methin-H), 7,35-7,45 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,59 (dd, 1H, 1,5/5,2 Hz, C<sup>5</sup>-H 2-Cl-Pyr), 7,85 (d, 1H, 0,9 Hz, C<sup>3</sup>-H 2-Cl-Pyr), 8,17-8,25 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,49 (d, 1H, 4,9 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-Cl-Pyr), 9,33 (bs, 3H, austauschbar, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)  
20

**2-Amino-2-(2-fluorpyridin-4-yl)-1-(4-fluorphenyl)-ethanon-hydrochlorid (23b)**

**22b** (5,0 g; 19 mmol) wurde unter leichtem Erwärmen in salzsaurem Isopropanol  
25 (IsOH/HCl-gesättigter IsOH 1+1, 60 mL) gelöst. Die gelbliche Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in einen DHK (100 mL) überführt. In die Vorlage wurde Pd-C 10 % (1,5 g) eingetragen. Das Reaktionsgefäß wurde an der Ölpumpe evakuiert und anschließend über eine Gaseinleitungskapillare mit H<sub>2</sub> beschickt (4 ×). Bei Raumtemperatur wurde die Suspension im abgeschlossenen Dreihalskolben in  
30 H<sub>2</sub>-Atmosphäre geschüttelt (240 Hub/min), bis das Edukt dünn-schichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war (6,5 h). Es wurde vom Katalysator abfiltriert. Der Filtrationsrückstand wurde mit reichlich Methanol gewaschen (ca. 800 mL). Die vereinigten Filtrate wurden eingengt und der fest-amorphe Rückstand an der Öl-

pumpe getrocknet. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 6,58 (bs, 1H, Methin-H), 7,33-7,41 (m, 2H, 4-F-Ph),  
5 7,54 (m, 2H, C<sup>3</sup>-/C<sup>5</sup>-H 2-F-Pyr), 8,14-8,25 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,30 (d, 1H, 5,5 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-F-Pyr), 9,40 (bs, 3H, austauschbar, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)

**2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-(2-isopropoxypyridin-4-yl)-ethanon-hydrochlorid  
(23c)**

10

**23c** wurde ausgehend von **22c** (2,0 g; 7,6 mmol) nach der in der Synthese von **23a** beschriebenen Methode dargestellt.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 1,23 (d, 6H, 5,6 Hz, 2 × CH<sub>3</sub>), 5,09-5,22 (m, 1H, Me-  
15 thin-H CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6,38-6,41 (bs, 1H, Methin-H CH-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 7,00-7,08 (m, 2H, 2-Iso-O-Pyr), 7,33-7,46 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,14-8,23 (m, 3H, 2-Iso-O-Pyr und 4-F-Ph), 9,21 (bs, 3H, austauschbar, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)

**2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-(2-methoxypyridin-4-yl)-ethanon-hydrochlorid  
(23d)**

20

**23d** entstand durch Behandlung von **22b** (7,5 g; 29 mmol) unter den in der Synthese von **23a** beschriebenen Bedingungen.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 3,83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,44 (bs, 1H, Methin-H), 7,13-7,16  
25 (m, 2H, C<sup>3</sup>-/C<sup>5</sup>-H 2-MeO-Pyr), 7,34-7,46 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,16-8,25 (m, 3H, C<sup>6</sup>-H 2-MeO-Pyr und 4-F-Ph), 9,29 (bs, 3H, austauschbar, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)

**2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-pyridin-4-yl-ethanon-hydrochlorid (23e)**

30

**23e** entstand durch Behandlung von **22c** (4,0 g; 12,4 mmol) unter den in der Synthese von **23b** beschriebenen Bedingungen.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 6,78 (bs, 1H, Methin-H), 7,32-7,38 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,07-8,13 (m, 2H, 4-Pyr), 8,17-8,27 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,92-8,95 (m, 2H, 4-Pyr), 9,43 (bs, 3H, austauschbar, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)

5 **2-Amino-2-(2-brompyridin-4-yl)-1-(4-fluorphenyl)-ethanon-hydrochlorid (23f)**

Eine Lösung von **22d** (1,8 g; 5,6 mmol) in Ethanol absolut (30 mL) wurde auf -10 °C abgekühlt und mit konzentrierter Schwefelsäure (1,3 mL) versetzt. Unter Kühlung wurde Zink-Staub (1,1 g) portionsweise in die Vorlage eingetragen. Das Reaktions-  
gemisch wurde 30 min bei -10 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Die grau-grüne Suspension wurde filtriert und der weiße Rückstand (ZnSO<sub>4</sub>) mit reichlich Ethanol gewaschen. Das vereinigte, gelbgefärbte Filtrat wurde eingengt und der feste, gelbliche Rückstand an der Ölpumpe getrocknet.

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 6,39 (bs, 1H, Methin-H), 7,35-7,44 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,56 (dd, 1H, 1,4/5,1 Hz, C<sup>5</sup>-H 2-Br-Pyr), 7,91 (s, 1H, C<sup>3</sup>-H2-Br-Pyr), 8,12-8,19 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,46 (d, 1H, 5,1 Hz, C<sup>6</sup>-H2-Br-Pyr), 8,94 (bs, 3H, austauschbar, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)

**Beispiel 24**

20 **4-(2-Chlorpyridin-4-yl)-5-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-imidazol-2-thion (24a)**

**23a** (2,9 g; ca. 9,6 mmol) wurde unter leichtem Erwärmen in DMF absolut (75 mL) gelöst. In die klare, orange-rote Lösung wurde Kaliumrhodanid (1,9 g; 19,6 mmol) eingetragen: Sofortige Trübung und Farbaufhellung. Das Reaktionsgemisch wurde  
25 1,5 h unter Rückfluss gerührt. Die Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und unter H<sub>2</sub>O-Kühlung tropfenweise mit H<sub>2</sub>O (ca. 140 mL) verdünnt. Der gelbe Niederschlag wurde abfiltriert, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und im Vakuum über CaCl<sub>2</sub> getrocknet.

30

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 7,12-7,52 (m, 6H, C<sup>3</sup>-/C<sup>5</sup>-H 2-Cl-Pyr und 4-F-Ph), 8,27 (d, 1H, 5,2 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-Cl-Pyr), 12,82 (bs, 2H, austauschbar, 2 × NH)

**4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-fluorpyridin-4-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-thion (24b)**



**24b** wurde ausgehend von **23b** (6,1 g; 20 mmol) nach der in der Synthese von **24a** beschriebenen Methode dargestellt.

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 7,12-7,16 (m, 2H, C<sup>3</sup>-/C<sup>5</sup>-H 2-F-Pyr), 7,28-7,27 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,46-7,55 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,13 (d, 1H, 5,1 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-F-Pyr), 12,85 (bs, 2H, austauschbar, 2 × NH)

10 **4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-isopropoxypyridin-4-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-thion (24c)**

**24c** wurde ausgehend von **23c** (2,5 g; 7,6 mmol) nach der in der Synthese von **24a** beschriebenen Methode dargestellt.

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 1,24 (d, 6H, 6,2 Hz, 2 × CH<sub>3</sub>), 5,10-5,19 (m, 1H, Methin-H), 6,69-6,76 (m, 2H, 2-Iso-O-Pyr), 7,24-7,32 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,42-7,49 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,02 (d, 1H, 5,5 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-Iso-O-Pyr), 12,68 (bs, 2H, austauschbar, 2 × NH)

20 **4-(4-Fluorphenyl)-5-(2-methoxypyridin-4-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-thion (24d)**

- In eine Lösung von **23d** (3,2 g; 10,8 mmol) in 10%iger Salzsäure (50 mL) wurde Kaliumrhodanid (2 g; 20,6 mmol) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min unter Rückfluss gerührt. Die orangefarbene Lösung wurde abgekühlt und mit 10%iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und im Vakuum über CaCl<sub>2</sub> getrocknet. Das Rohprodukt wurde mit Ethanol ausgerührt und vom unlöslichen Anteil abfiltriert. Aus dem ethanolischen Filtrat fiel **24d** beim Stehenlassen aus.

- 30 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,79-6,82 (m, 2H, C<sup>3</sup>-/C<sup>5</sup>-H 2-MeO-Pyr), 7,26-7,50 (m, 4H, 4-F-Ph), 8,06 (d, 1H, 5,3 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-MeO-Pyr), 12,65 (bs, 2H, austauschbar, 2 × NH)

**Beispiel 25****2-Chlor-4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (25a)**

- 5 Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **24a** (0,5 g; 1,6 mmol) und Methyljodid (0,35 g; 2,5 mmol) nach 12-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Ethylacetat 1+1) erhalten. Fp. 236 °C
- 10 IR (ATR): 3126, 3057, 2929, 1591, 1529, 1499, 1389, 1231 (C-F), 1159, 996, 976, 844, 780  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 2,62 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ), 7,27-7,36 (m, 3H, 2-Cl-Pyr und 4-F-Ph), 7,45-7,55 (m, 3H, 2-Cl-Pyr und 4-F-Ph), 8,24 (d, 1H, 5,1 Hz,  $\text{C}^6\text{-H}$  2-Cl-Pyr),
- 15 12,85 (bs, 1H, austauschbar, NH)

**2-Fluor-4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (25b)**

- 20 Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **24b** (0,95 g; 3,3 mmol) und Methyljodid (1,4 g; 9,9 mmol) nach 40-stündiger Reaktionszeit erhalten. Das Rohprodukt wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Ethylacetat (1+1) ausgekocht. Der vereinigte organische Extrakt wurde mit  $\text{Al}_2\text{O}_3$  entfärbt und der nach Einengen des Filtrates erhaltene Rückstand mit wenig EtOH ausgerührt. Fp. 224 °C
- 25 IR (ATR): 3073, 1609, 1497, 1421, 1234, 1219 (C-F), 1159, 1002, 883, 851, 833, 815  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 2,62 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7,08 (s, 1H,  $\text{C}^3\text{-H}$  2-F-Pyr), 7,26-7,35 (m, 3H,  $\text{C}^5\text{-H}$  2-F-Pyr und 4-F-Ph), 7,46-7,54 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,08 (d, 1H, 5,3 Hz,  $\text{C}^6\text{-H}$  2-F-Pyr),
- 30 12,85 (bs, 1H, austauschbar, NH)

**4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-2-isopropoxypyridin (25c)**

In eine Lösung von **24c** (4,0 g; 13,8 mmol) in THF absolut (60 mL) wurde NaH (55 – 65 %; 1,0 g; ca. 23 mmol) eingetragen. Diese Vorlage wurde 5 min bei Raumtemperatur gerührt und tropfenweise und unter H<sub>2</sub>O-Kühlung mit einer Lösung von Methyljodid (2,2 g; 17,3 mmol) in THF absolut (5 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die klare, braune Lösung wurde eingeeengt und der Rückstand in H<sub>2</sub>O aufgenommen. Die wässrige Lösung wurde mit 10%iger Salzsäure neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert (2 ×). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Der halb feste Rückstand wurde mit *tert*-Butylmethylether ausgekocht (2 ×) und filtriert. Das klare, etherische Filtrat wurde eingeeengt und der feste Rückstand mit wenig *tert*-Butylmethylether ausgerührt, abfiltriert und getrocknet. Weiteres Reaktionsprodukt ließ sich durch säulenchromatographische Trennung der Mutterlauge gewinnen (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ethylacetat 1+1). Fp. 141 °C

IR (ATR): 2928, 1610, 1544, 1509, 1412, 1314, 1222 (C-F), 1104, 1005, 954, 865, 843, 816 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 1,28 (d, 6H, 6,1 Hz, 2 × CH<sub>3</sub>), 2,63 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 5,08-5,14 (m, 1H, Methin-H), 6,76 (s, 1H, C<sup>3</sup>-H 2-Iso-O-Pyr), 6,88 (dd, 1H, 1,4/5,4 Hz, C<sup>5</sup>-H 2-Iso-O-Pyr), 7,10-7,19 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,40-7,47 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,95 (dd, 1H, 0,7/5,4 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-Iso-O-Pyr)

**4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-2-methoxypyridin (25d)**

Eine Lösung von **24d** (1,0 g; 3,3 mmol) und Methyljodid (5,6 g; 39 mmol) in Methanol (50 mL) wurde 3 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand in Ethanol aufgenommen. Vom unlöslichen Anteil wurde abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH (9+1) aufgenommen. Vom unlöslichen Anteil wurde abfiltriert und das Filtrat säulenchromatographisch getrennt (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9+1). Fp. 158 °C

IR (ATR): 1618, 1608, 1497, 1391, 1222 (C-F), 1212, 1036, 835, 825 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 2,67 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 3,90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,87-6,89 (m, 1H, C<sup>3</sup>-H 2-MeO-Pyr), 6,98 (dd, 1H, 1,5/5,5 Hz, C<sup>5</sup>-H2-MeO-Pyr), 7,16-7,24 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,46-7,53 (m, 2H, 4-F-Ph), 8,03 (dd, 1H, 0,7/5,5 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-MeO-Pyr)

**4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-1H-pyridin-2-on (25e)**

10 **25e** fiel als einziges Reaktionsprodukt bei der Behandlung von **23d** (8,8 g; 31 mmol) mit Kaliumrhodanid in DMF in der Siedehitze analog der für **24a** beschriebenen Methode an. Fp. 314 °C (Zersetzung). Nach Zyklisierung zum 1,3-dihydro-imidazolthion erfolgt Übertragung der Methylgruppe aus dem Methoxysubstituenten auf das nukleophile Schwefelatom des Thions unter Bildung des 2-methylsulfanyl-3H-imidazols ei-  
15 nerseits und des 2-Hydroxypyridin/1H-pyridin-2-ons andererseits.

IR (ATR): 1634 (Pyridon I), 1610, 1557 (Pyridon II), 1493, 1220 (C-F), 968, 837, 800 cm<sup>-1</sup>

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,61 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 6,16 (bs, 1H, C<sup>3</sup>-H Pyridon), 6,34 (s, 1H, C<sup>5</sup>-H Pyridon), 7,25-7,33 (m, 3H, C<sup>6</sup>-H Pyridon und 4-F-Ph), 7,46-7,53 (m, 2H, 4-F-Ph), 11,38 (bs, 1H, austauschbar, Pyridon-NH), 12,71 (bs, 1H, austauschbar, Imidazol-NH)

25 **Benzyl-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amin (25f)**

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **25b** (0,2 g; 0,7 mmol) und Benzylamin (0,8 g; 7,5 mmol) nach 5-stündiger Umsetzung bei  
30 160 °C und säulenchromatographischer Trennung (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ethylacetat 1+1) erhalten. Fp. 152 °C (Zersetzung)

IR (ATR): 3234 (NH), 3006, 2916, 1601, 1583, 1501, 1451, 1432, 1353, 1225 (C-F), 1074, 844, 813, 729, 695 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 2,59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,56-6,59 (m, 2H, C<sup>3</sup>-/C<sup>5</sup>-H 2-Amino-Pyr), 7,04-7,44 (m, 9H, Ph und 4-F-Ph), 7,83 (d, 1H, 5,6 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-Amino-Pyr)

5

**{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(4-methoxybenzyl)-amin (25g)**

10

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **25b** (0,44 g; 1,5 mmol) und 4-Methoxybenzylamin (2,0 g; 14,6 mmol) nach 7-stündiger Umsetzung bei 160 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9+1) erhalten. Fp. 207 °C

15

IR (ATR): 1598, 1558, 1510, 1244, 1217 (C-F), 846, 812 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 2,61 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,56-6,59 (m, 2H, C<sup>3</sup>-/C<sup>5</sup>-H 2-Amino-Pyr), 6,81-7,30 (m, 6H, 4-MeO-Ph und 4-F-Ph), 7,39-7,46 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,84 (d, 1H, 6,0 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-Amino-Pyr)

20

**{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(4-methylbenzyl)-amin (25h)**

25

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **25b** (0,2 g; 0,7 mmol) und 4-Methylbenzylamin (0,85 g; 7,0 mmol) nach 6-stündiger Umsetzung bei 160 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9+1) erhalten. Fp. 185 °C

IR (ATR): 1600, 1559, 1502, 1427, 1218 (C-F), 844, 809 cm<sup>-1</sup>

30

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,60 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 4,32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,57-6,60 (m, 2H, C<sup>3</sup>-/C<sup>5</sup>-H 2-Amino-Pyr), 7,05-7,50 (m, 8H, 4-Me-Ph und 4-F-Ph), 7,83 (d, 1H, 5,3 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-Amino-Pyr)

**(4-Chlorbenzyl)-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amin (25i)**

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **25b** (0,2 g; 0,7 mmol) und 4-Chlorbenzylamin (1,0 g; 7,0 mmol) nach 5,5-stündiger Umsetzung unter Rückfluss und säulenchromatographischer Trennung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9+1) erhalten. Fp. 195 °C

IR (ATR): 3409, 1597, 1549, 1502, 1489, 1422, 1218 (C-F), 843, 814, 793 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 2,60 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 4,38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,57-6,60 (m, 2H, C<sup>3</sup>-/C<sup>5</sup>-H 2-Amino-Pyr), 7,05-7,14 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,22-7,30 (m, 4H, 4-Cl-Ph), 7,38-7,45 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,83 (d, 1H, 5,7 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-Amino-Pyr)

**(3,4-Dichlorbenzyl)-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amin (25j)**

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **25b** (0,2 g; 0,7 mmol) und 3,4-Dichlorbenzylamin (1,2 g; 6,8 mmol) nach 7,5-stündiger Umsetzung bei 160 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9+1) erhalten. Fp. 212 °C

IR (ATR): 3409, 1600, 1552, 1509, 1490, 1424, 1225 (C-F), 842, 827, 813 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 2,60 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 4,39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,56-6,62 (m, 2H, C<sup>3</sup>-/C<sup>5</sup>-H 2-Amino-Pyr), 7,06-7,50 (m, 7H, 3,4-Di-Cl-Ph und 4-F-Ph), 7,84 (d, 1H, 5,5 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-Amino-Pyr)

**{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-phenyl-amin (25k)**

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **25b** (0,2 g; 0,7 mmol) und Anilin (0,65 g; 7,0 mmol) nach 6-stündiger Umsetzung unter

Rückfluss und säulenchromatographischer Trennung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9+1) erhalten. Fp. 228 °C

IR (ATR): 3031, 1610, 1590, 1561, 1504, 1433, 1265, 1225 (C-F), 839, 827, 749, 695  
5 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,95-6,13 (m, 2H, C<sup>3</sup>-/C<sup>5</sup>-H2-Amino-Pyr), 6,68-7,60 (m, 9H, Ph und 4-F-Ph), 7,97-8,01 (m, 1H, C<sup>6</sup>-H 2-Amino-Pyr), 8,99 (bs, 1H, austauschbar, Anilino-NH), 12,68 (bs, 1H, austauschbar, Imidazol-NH)

10

**{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-phenylethylamin (25l)**

15

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **25b** (0,2 g; 0,7 mmol) und 2-Phenylethylamin (0,85 g; 7,0 mmol) nach 5,5-stündiger Umsetzung bei 160 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9+1) erhalten. Fp. 99 °C

IR (ATR): 3409, 1604, 1546, 1504, 1220 (C-F), 838, 813, 698 cm<sup>-1</sup>

20

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 2,61 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2,81 (t, 2H, 7,7 Hz, NCH<sub>2</sub>), 3,41 (t, 2H, 7,7 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 6,55-6,57 (m, 2H, C<sup>3</sup>-/C<sup>5</sup>-H 2-Amino-Pyr), 7,08-7,26 (m, 7H, Ph und 4-F-Ph), 7,42-7,49 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,82 (d, 1H, 6,1 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-Amino-Pyr)

25

**(RS)-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(1-phenylethyl)-amin (25m).**

30

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **25b** (0,2 g; 0,7 mmol) und (RS)-1-Phenylethylamin (0,80 g; 6,6 mmol) nach 7-stündiger Umsetzung bei 160 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9+1) erhalten. Fp. 117 - 119 °C

IR (ATR): 2926, 1607, 1547, 1502, 1434, 1221 (C-F), 1157, 838, 814, 699 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 1,37 (d, 3H, 5,5 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,58 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 4,82-5,03 (m, 1H, Methin-H), 6,39-7,74 (m, 12H, Ph, 2-Amino-Pyr und 4-F-Ph), 12,57 (bs, 1H, austauschbar, NH)

5 **(R)-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(1-phenylethyl)-amin (25n)**

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **25b** (0,2 g; 0,7 mmol) und (R)-1-Phenylethylamin (0,80 g; 6,6 mmol) nach 7-stündiger  
10 Umsetzung bei 170 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ethylacetat 1+1) erhalten. Fp. 117 – 119 °C

IR (ATR): 2926, 1607, 1547, 1502, 1434, 1221 (C-F), 1157, 838, 814, 699 cm<sup>-1</sup>

15 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 1,44 (d, 3H, 6,9 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,59 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 4,62-4,69 (m, 1H, Methin-H), 6,47-6,57 (m, 2H, C<sup>3</sup>-/C<sup>5</sup>-H<sub>2</sub>-Amino-Pyr), 7,05-7,42 (m, 9H, Ph und 4-F-Ph), 7,80 (d, 1H, 5,5 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-Amino-Pyr)

20 **(S)-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(1-phenylethyl)-amin (25o)**

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **25b** (0,2 g; 0,7 mmol) und (S)-1-Phenylethylamin (0,80 g; 6,6 mmol) nach 13-stündiger  
25 Umsetzung bei 170 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ethylacetat 1+1) erhalten. Fp. 117 - 119 °C

IR (ATR): 2926, 1607, 1547, 1502, 1434, 1221 (C-F), 1157, 838, 814, 699 cm<sup>-1</sup>

30 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 1,44 (d, 3H, 6,9 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,59 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 4,62-4,69 (m, 1H, Methin-H), 6,47-6,57 (m, 2H, C<sup>3</sup>-/C<sup>5</sup>-H<sub>2</sub>-Amino-Pyr), 7,05-7,42 (m, 9H, Ph und 4-F-Ph), 7,80 (dd, 1H, 0,5/5,5 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-Amino-Pyr)



**Benzyl-{4-[5-(4-fluorophenyl)-2-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-methylamin (25p)**

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **25b** (0,2 g; 0,7 mmol) und N-Methylbenzylamin (0,85 g; 7,0 mmol) nach 7-stündiger Umsetzung bei 180 °C und zweimaliger säulenchromatographischer Trennung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ethylacetat 1+1) erhalten. Fp. 79 °C

IR (ATR): 2924, 1601, 1494, 1407, 1219 (C-F), 837, 810, 730, 696 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 2,60 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2,97 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4,64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,64-6,66 (m, 2H, C<sup>3</sup>-/C<sup>5</sup>-H 2-Amino-Pyr), 7,02-7,45 (m, 9H, Ph und 4-F-Ph), 7,96 (d, 1H, 5,0 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-Amino-Pyr)

Nach der obigen Methode wurden die in der nachfolgenden Tabelle 2 zusammengestellten Verbindungen erhalten:

**Tabelle 2:**

Bsp.	Ver-fahren	Name	Struktur
25q	C	(4-Fluoro-phenyl)-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
25r	C	(4-Chloro-phenyl)-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
25s	C	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-m-tolyl-amine	

25t	C	(2,4-Difluoro-phenyl)-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
25u	C	(2,6-Dichloro-phenyl)-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
25v	C	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(1-phenyl-propyl)-amine	
25w	C	3,3-Diphenyl-propyl-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine -	
25x	C	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-naphthalen-1-ylmethyl-amine	
25y	C	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-naphthalen-2-ylmethyl-amine	

**Beispiel 26****4-[2-Benzylsulfanyl-5-(4-fluorphenyl)-3H-imidazol-4-yl]-2-chlorpyridin (26a)**

5 Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **24a** (0,3 g; 1,0 mmol) und Benzylchlorid (0,12 g; 1,0 mmol) nach 6-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9+1) erhalten. Fp. 223 °C

10 IR (ATR): 2939, 1591, 1530, 1505, 1233 (C-F), 997, 838, 782, 700 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 4,43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,27-7,47 (m, 11H, 2-Cl-Pyr, Ph und 4-F-Ph), 8,26 (d, 1H, 5,2 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-Cl-Pyr), 12,94 (bs, 1H, austauschbar, NH)

15 **4-[2-Benzylsulfanyl-5-(4-fluorphenyl)-3H-imidazol-4-yl]-2-fluorpyridin (26b)**

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **24b** (5,1 g; 17,6 mmol) und Benzylbromid (9,2 g; 54 mmol) nach 1,5-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ethylacetat 1+1) erhalten. Fp. 174 °C

20 IR (ATR): 3028, 2948, 1611, 1496, 1413, 1228 (C-F), 1203, 1003, 879, 838, 698 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 4,43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,11 (s, 1H, C<sup>3</sup>-H 2-F-Pyr), 7,25-7,51 (m, 10H, C<sup>5</sup>-H 2-F-Pyr, Ph und 4-F-Ph), 8,10 (d, 1H, 5,3 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-F-Pyr), 12,93 (bs, 1H, austauschbar, NH)

25 **Benzyl-{4-[2-benzylsulfanyl-5-(4-fluorphenyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amin (26c)**

30

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **26b** (0,2 g; 0,53 mmol) und Benzylamin (0,60 g; 5,6 mmol) nach 6-stündiger Umsetzung bei 180 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ethylacetat 1+1) erhalten. Fp. 185 °C

IR (ATR): 3407 (NH), 3025, 2855, 2713, 1599, 1550, 1489, 1356, 1220 (C-F), 1155, 840, 814, 693  $\text{cm}^{-1}$

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (ppm) 4,21 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4,38 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 6,52-6,55 (m, 2H,  $\text{C}^3\text{-}/\text{C}^5\text{-H}$  2-Amino-Pyr), 7,03-7,38 (m, 9H, Ph und 4-F-Ph), 7,83 (d, 1H, 5,7 Hz,  $\text{C}^6\text{-H}$  2-Amino-Pyr)

10 **(RS)-{4-[2-Benzylsulfanyl-5-(4-fluorphenyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(1-phenylethyl)-amin (26d)**

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **26b** (0,2 g; 0,53 mmol) und (RS)-1-Phenylethylamin (0,65 g; 5,4 mmol) nach 15-stündiger Umsetzung bei 150 °C und säulenchromatographischer Trennung ( $\text{SiO}_2$  60, 15  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Ethylacetat 1+1) erhalten. Fp. 145 °C

IR (ATR): 3028, 1606, 1546, 1494, 1450, 1221 (C-F), 1157, 837, 813, 697  $\text{cm}^{-1}$

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (ppm) 1,44 (d, 3H, 6,8 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 4,22 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,44-6,54 (m, 2H,  $\text{C}^3\text{-}/\text{C}^5\text{-H}$  2-Amino-Pyr), 7,04-7,35 (m, 9H, Ph und 4-F-Ph), 7,80 (d, 1H, 5,4 Hz,  $\text{C}^6\text{-H}$  2-Amino-Pyr)

25 **{4-[2-Benzylsulfanyl-5-(4-fluorphenyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(4-methoxybenzyl)-amin (26e)**

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **26a** (0,2 g; 0,5 mmol) und 4-Methoxybenzylamin (2,0 g; 14,6 mmol) nach 22-stündiger Umsetzung unter Rückfluss und säulenchromatographischer Trennung ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , 30  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Ethylacetat 1+1) erhalten. Fp. 196 - 200 °C

IR (ATR): 1605, 1574, 1507, 1245, 1225 (C-F), 843, 814, 698

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 4,29 (s, 2H Isomere „A“ + „B“,  $\text{NCH}_2$ ), 4,35 (s, 2H „A“ + „B“,  $\text{SCH}_2$ ), 6,43-6,47 (m, 1H „A“ + 2H „B“,  $\text{C}^5\text{-H}$  „A“ und  $\text{C}^3\text{-}/\text{C}^5\text{-H}$  „B“ 2-Amino-Pyr),

6,65 (s, 1H „A“, C<sup>3</sup>-H<sub>2</sub>-Amino-Pyr), 6,80-6,84 (m, 2H „A“ + „B“, 4-MeO-Ph), 7,14-7,51 (m, 11H „A“ + „B“, 4-MeO-Ph, Ph und 4-F-Ph), 7,79 (d, 1H „B“, 5,4 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-Amino-Pyr), 7,91 (d, 1H „A“, 5,4 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-Amino-Pyr), 12,67 (bs, 1H, austauschbar, Imidazol-NH), Amino-NH nicht sichtbar

5

#### 4-[2-Benzylsulfanyl-5-(4-fluorphenyl)-3H-imidazol-4-yl]-2-methoxy-pyridin (26f)

Eine Suspension von **25a** (0,1 g; 0,25 mmol) in methanolischer NaOCH<sub>3</sub>-Lösung (30 %, 2 mL) wurde mit Methanol (5 mL) verdünnt und 13 h unter Rückfluss gerührt.

10 Das Reaktionsgemisch wurde mit H<sub>2</sub>O verdünnt und die wässrige Lösung mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert (3×). Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Der ölige Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ethylacetat 1+1).

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3,91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,29 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,91-6,95 (m, 1H, 2-MeO-Pyr), 7,02-7,11 (m, 2H, 4-F-Ph), 7,27-7,38 (m, 7H, Ph und 4-F-Ph), 8,05 (d, 1H, 5,4 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-MeO-Pyr), NH nicht sichtbar

#### Beispiel 27

20

#### 2-Chlor-4-[5-(4-fluorphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (27a)

25 In eine Lösung von **24a** (0,31 g; 1,0 mmol) in THF absolut (15 mL) wurde NaH (55 – 65 %; 0,1 g; ca. 2 mmol) eingetragen. Die Vorlage wurde 5 min bei Raumtemperatur gerührt und mit 4-Methylsulfinyl-benzylchlorid (**3**, 0,19 g; 1,0 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die gelb-braune Lösung wurde mit H<sub>2</sub>O verdünnt und mit 10%iger Zitronensäure neutralisiert. Das THF wurde entfernt und die wässrige Lösung mit Ethylacetat (2 ×) extrahiert. Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen (2 ×), über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Der feste Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 9,5+0,5). Fp. 179 °C

30

IR (ATR): 3049, 1592, 1505, 1374, 1224 (C-F), 1086, 1030 (S=O), 1014, 989, 839, 816, 781  $\text{cm}^{-1}$  (C-Cl)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 2,71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,48 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,25-8,24 (m, 10H, 2-Cl-Pyr, 4-MeS(O)-Ph und 4-F-Ph), 8,26 (d, 1H, 5,3 Hz,  $\text{C}^6\text{-H}$  2-Cl-Pyr), 12,94 (bs, 1H, austauschbar, NH)

**2-Fluor-4-[5-(4-fluorphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin (27b)**

10

Nach der Allgemeinen Methode A wurde die Titelverbindung ausgehend von **24b** (4,2 g; 14,5 mmol) und **3** (4,1 g; 22 mmol) nach 2-stündiger Reaktionszeit und säulenchromatographischer Trennung (1.  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Ethylacetat 1+1, 2.  $\text{SiO}_2$  60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /EtOH 9+1) erhalten. Fp. 150 °C

15

IR (ATR): 3061, 1610, 1506, 1408, 1227 (C-F), 1030 (S=O), 1016, 995, 978, 882, 839, 815  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 2,71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,49 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,10 (s, 1H,  $\text{C}^3\text{-H}$  2-F-Pyr), 7,30-7,37 (m, 3H,  $\text{C}^5\text{-H}$  2-F-Pyr und 4-F-Ph), 7,47-7,67 (m, 6H, 4-F-Ph und 4-MeS(O)-Ph), 8,11 (d, 1H, 4,8 Hz,  $\text{C}^6\text{-H}$  2-F-Pyr), 12,95 (bs, 1H, austauschbar, NH)

20

**Benzyl-{4-[5-(4-fluorphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amin (27c)**

25

Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **27b** (0,3 g; 0,68 mmol) und Benzylamin (0,75 g; 7,0 mmol) nach 7-stündiger Umsetzung bei 170 °C und säulenchromatographischer Trennung ( $\text{SiO}_2$  60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Ethanol 19+1) erhalten. Fp. 149 °C

30

IR (ATR): 3238, 3064, 1600, 1558, 1514, 1495, 1227 (C-F), 1034 (S=O), 1006, 982, 839, 814  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 2,70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,21 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4,32 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 6,51-6,55 (m, 2H, C<sup>3</sup>-/C<sup>5</sup>-H 2-Amino-Pyr), 7,03-7,42 (m, 13H, Ph, 4-MeS(O)-Ph und 4-F-Ph), 7,82 (d, 1H, 5,5 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-Amino-Pyr)

5 **(RS)-{4-[5-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methansulfinyl-benzylsulfanyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(1-phenylethyl)-amin (27d)**

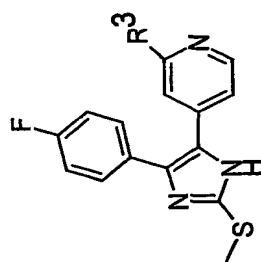
Nach der Allgemeinen Methode C wurde die Titelverbindung ausgehend von **27b** (0,3 g; 0,68 mmol) und (RS)-1-Phenylethylamin (0,85 g; 7,0 mmol) nach 10-stündiger  
10 Umsetzung bei 170 °C und säulenchromatographischer Trennung (SiO<sub>2</sub> 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ethanol 9+1) erhalten. Fp. 193 °C

IR (ATR): 2967, 1606, 1547, 1502, 1221 (C-F), 1085, 1031 (S=O), 1014, 838, 814, 670 cm<sup>-1</sup>

15

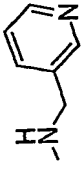
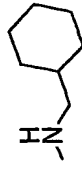
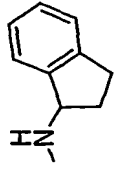
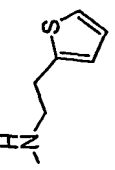
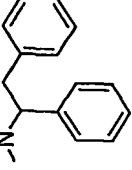
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 1,45 (d, 3H, 6,8 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,67 (s, 3H, S(O)CH<sub>3</sub>), 4,28 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,62-4,73 (m, 1H, Methin-H), 6,42-6,53 (m, 2H, C<sup>3</sup>-/C<sup>5</sup>-H 2-Amino-Pyr), 7,09-7,44 (m, 9H, Ph und 4-F-Ph), ), 8,21 (d, 1H, 5,0 Hz, C<sup>6</sup>-H 2-F-Pyr).

20 In der nachfolgenden Tabelle 3 sind Verbindungen zusammengestellt, die nach Verfahren C erhalten werden (Verbindung Nr. 31 jedoch nach Verfahren D):

Tabelle 3: <sup>1</sup>H-NMR

B i- spiel Nr.	R <sup>3</sup>	<sup>1</sup> H-NMR-Spektrum	
		<u>solvens</u>	$\delta$ (ppm)
28		DMSO-d <sub>6</sub>	2.59 (s, 3H, -SCH <sub>3</sub> ), 4.59 (t, 2H, J=4.74 Hz, >N-CH <sub>2</sub> -), 6.46-6.71 (m, 2H, C3-/C5-H 2-Amino-Pyr), 6.91-6.94 (m, 2H, Thiophen), 7.07 (t, 1H, austauschbar, J=4.7 Hz, Pyr-NH-), 7.16-7.23 (m, 1H, Thiophen), 7.28-7.35 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.41-7.50 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.82-7.96 (m, 1H, C6-H 2-Amino-Pyr), 12.61 (s, 1H, austauschbar, Imidazol-NH)
29		DMSO-d <sub>6</sub>	2.60 (s, 3H, -SCH <sub>3</sub> ), 4.41 (d, 2H, J=5.74 Hz, >N-CH <sub>2</sub> -), 6.17 (d, 1H, J=3.12 Hz, C3-H Furan), 6.34-6.37 (m, 1H, C4-H Furan), 6.46-6.49 (m, 1H, C5-H 2-Amino-Pyr), 6.65 (s, 1H, C3-H 2-Amino-Pyr), 6.95 (t, 1H, J=6.00 Hz, Pyr-NH-), 7.18-7.27 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.44-7.55 (m, 3H, C5-H Furan und 4-F-Phe), 7.88 (d, 1H, J=4.70 Hz, C6-H 2-Amino-Pyr), 12.62 (s, 1H, Imidazol-NH)
30		DMSO-d <sub>6</sub>	1.47-1.53 (m, 1H, C3-H Tetrahydrofuran), 1.75-1.88 (m, 3H, C3-/C5-H Tetrahydrofuran), 2.59 (s, 3H, -SCH <sub>3</sub> ), 3.20-3.28 (m, 2H, >N-CH <sub>2</sub> -), 3.55-3.61 (m, 1H, C5-H Tetrahydrofuran), 3.69-3.76 (m, 1H, C5-H Tetrahydrofuran), 3.89-3.93 (m, 1H, Methin-H Tetrahydrofurfurylamin), 6.39-6.68 (m, 3H, C3-/C5-H 2-Amino-Pyr und Pyr-NH- (1H austauschbar)), 7.15-7.31 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.41-7.50 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.76-7.92 (m, 1H, C6-H 2-Amino-Pyr), 12.58 (s, 1H, austauschbar, Imidazol-NH)
31		CD <sub>3</sub> OD	2.6 (s, 3H, -SCH <sub>3</sub> ), 4.54 (s, 2H, >N-CH <sub>2</sub> -), 6.60 (d, 2H, J=4.16 Hz, C3-/C5-H 2 Amino-Pyr), 7.03-7.12 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.27-7.44 (m, 4H, C3-/C5-H 2-(Aminomethyl)-pyridin und 4-F-Phe), 7.71-7.80 (m, 1H, C4-H 2-(Aminomethyl)-pyridin), 7.84 (d, 1H, J=6.04 Hz, C6-H 2-Amino-Pyr), 8.43-8.46 (m, 1H, C6-H 2-(Aminomethyl)-pyridin)



32		CD3OD	2.60 (s, 3H, -SCH <sub>3</sub> ), 4.48 (s, 2H, >N-CH <sub>2</sub> -), 6.59-6.62 (m, 2H, C3-/C5-H 2-Amino-Pyr), 7.06-7.14 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.34-7.45 (m, 3H, 4-F-Phe und C5-H 3-(Aminomethyl)-pyridin), 7.73-7.78 (m, 1H, C4-H 3-(Aminomethyl)-pyridin), 7.84 (d, 1H, J=6.18 Hz, C6-H 2-Amino-Pyr), 8.37-8.40 (m, 1H, C6-H 3-(Aminomethyl)-pyridin), 8.44-8.45 (m, 1H, C2-H 3-(Aminomethyl)-pyridin)
33		DMSO-d <sub>6</sub>	0.78-0.92 (m, 2H, Cyclohexan), 1.10-1.22 (m, 3H, Cyclohexan), 1.42-1.45 (m, 1H, Methin-H, Cyclohexylmethylanilin), 1.64-1.70 (d, 5H, J=10.49 Hz, Cyclohexan), 2.59 (s, 3H, -SCH <sub>3</sub> ), 2.93-3.02 (m, 2H, >N-CH <sub>2</sub> -), 6.39-6.60 (m, 3H, C3-/C5-H 2-Amino-Pyr und Pyr-NH-, (1H austauschbar)), 7.12-7.31 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.40-7.53 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.76-7.91 (m, 1H, C6-H 2-Amino-Pyr), 12.60 (s, 1H, austauschbar, Imidazol-NH)
34		CD3OD	0.93 (t, 2H, J=11.05 Hz, Cyclohexan), 1.17-1.28 (m, 3H, Cyclohexan), 1.40-1.49 (m, 1H, Methin-H, Cyclohexan), 1.75 (d, 5H, J=11.47 Hz, Cyclohexan), 2.62 (s, 3H, -SCH <sub>3</sub> ), 2.96-2.99 (m, 2H, >NH-CH <sub>2</sub> -), 6.54 (d, 2H, J=5.10 Hz, C3-/C5-H 2-Amino-Pyr), 7.14 (t, 2H, J=8.77 Hz, 4-F-Phe), 7.43-7.50 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.80 (d, 1H, J=5.52 Hz, C6-H 2-Amino-Pyr)
35		CD3OD	1.75-1.86 (m, 1H, C3-H 1-Aminoindan), 2.45-2.53 (m, 1H, C3-H 1-Aminoindan), 2.61 (s, 3H, -SCH <sub>3</sub> ), 2.82-32.96 (m, 2H, C2-H, 1-Aminoindan), 5.25 (t, 1H, J=7.29 Hz, Methin-H 1-Aminoindan), 6.56-6.59 (m, 1H, C5-H 2-Amino-Pyr), 6.67 (s, 1H, C3-H 2-Amino-Pyr), 7.07-7.25 (m, 6H, C4-/C5-/C6-/C7-H 1-Aminoindan und 4-F-Phe), 7.42-7.49 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.84-7.87 (m, 1H, C6-H 2-Amino-Pyr)
36		CD3OD	2.62 (s, 3H, -SCH <sub>3</sub> ), 3.04 (t, 2H, J=7.02 Hz, -CH <sub>2</sub> - 2-(2-Thienylethylanilin)), 3.47 (t, 2H, J=7.04 Hz, >N-CH <sub>2</sub> - 2-(2-Thienylethylanilin)), 6.56-6.59 (m, 2H, C3-/C5-H 2-Amino-Pyr), 6.83-6.85 (m, 1H, C3-H Thiophen), 6.89-6.94 (m, 1H, C4-H Thiophen), 7.09-7.20 (m, 3H, 4-F-Phe und C5-H Thiophen), 7.43-7.50 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.84 (d, 1H, J=6.12 Hz, C6-H 2-Amino-Pyr)
		CD3OD	2.58 (s, 3H, -SCH <sub>3</sub> ), 3.00-3.03 (m, 2H, -CH <sub>2</sub> - 1,2-Diphenylethylanilin), 4.73 (t, 1H, J=7.20 Hz, Methin-H 1,2-Diphenylethylanilin), 6.40 (s, 1H, C3-H 2-Amino-Pyr), 6.55 (d, 1H, J=5.44 Hz, C5-H 2-Amino-Pyr), 7.05-7.40 (m, 14H, 4-F-Phe und Ar-H 1,2-Diphenylethylanilin), 7.77 (d, 1H, J=5.44 Hz, C6-H 2-Amino-Pyr)

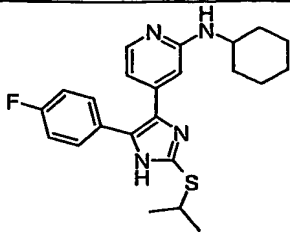
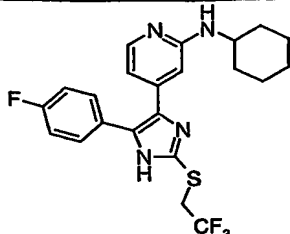
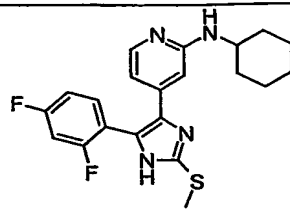
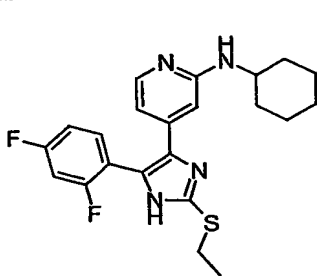
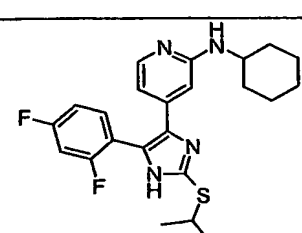
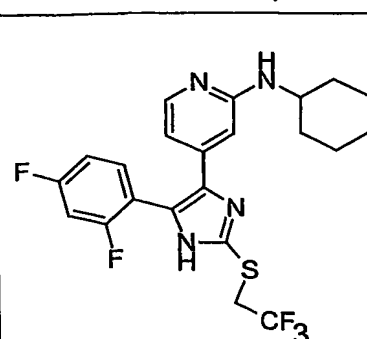
**Beispiel 37a****Cyclohexyl-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine (37a)**

- Ausgehend von 2-Fluoro-4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridine (1,2 g, 4 mMol), zuvor in einen mit Argon begasten 25 ml Einhalsrundkolben eingewogen, wurde in Cyclohexylamin (3,97g, 0,04 Mol) suspendiert mit Argon überschichten, und anschliessend 48h in einem auf 160 °C temperierten Ölbad unter Rückfluss des Amins erhitzt. Die braune Suspension lässt man auf RT abkühlen. Dann werden 30 ml Na-Citrat-Lösung (10%ige Citronensäurelösung pH 5 mit konz. NaOH) zugegeben, 10 min. gerührt, mit zweimal 30 ml Ethylacetat extrahiert. Vereinigte organische Phasen werden noch 2 mal mit je 30 ml Na-Citrat-Lösung (10%ige Citronensäurelösung pH 5 mit konz. NaOH) und anschliessend mit 30 ml NaHCO<sub>3</sub>-Lösung extrahieren und 1Mal mit gesättigter NaCl -Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand aus 10 ml kristallisiert.
- Die Umkristallisation erfolgt aus Isopropanol / Wasser (ca. 5 ml ISOH erwärmen, abkühlen lassen langsam ca. 5 ml dest. Wasser zugeben). Ausbeute: 0,76g (49,7%) mit Reinheit (HPLC) 96,6%.

- Nach dieser Methode wurden die in der folgenden Tabelle 4 zusammengestellten Verbindungen der Formel I erhalten:

**Tabelle 4:**

Bsp.	Verfahren	Name	Struktur
37b	C	4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-2-methoxy-pyridine	

37c	C	Cyclohexyl-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-isopropylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
37d	C	Cyclohexyl-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-(2,2,2-trifluoro-ethylsulfanyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
37e	C	Cyclohexyl-{4-[5-(2,4-difluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
37f	C	Cyclohexyl-{4-[5-(2,4-difluoro-phenyl)-2-ethylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
37g	C	Cyclohexyl-{4-[5-(2,4-difluoro-phenyl)-2-isopropylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
37h	C	Cyclohexyl-{4-[5-(2,4-difluoro-phenyl)-2-(2,2,2-trifluoro-ethylsulfonyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	

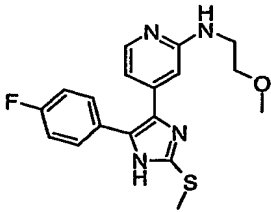
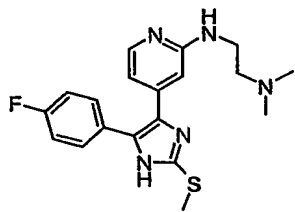
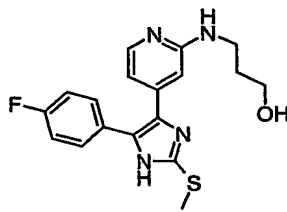
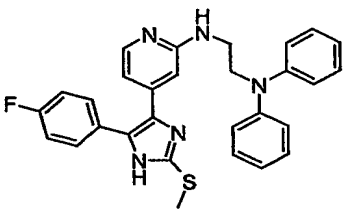
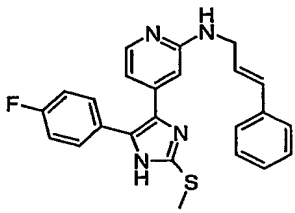
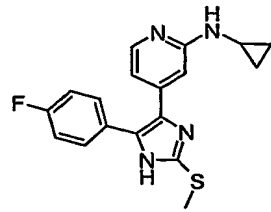
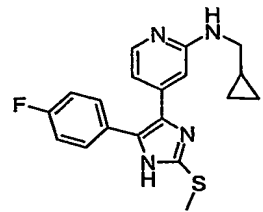
37i	C	Cyclohexyl-{4-[2-methylsulfanyl-5-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
37j	C	Cyclohexyl-{4-[2-ethylsulfanyl-5-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	

Nach den obigen Verfahren wurden die in der nachfolgenden Tabelle 5 zusammengestellten Verbindungen erhalten:

**Tabelle 5:**

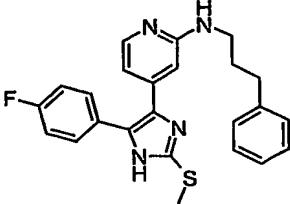
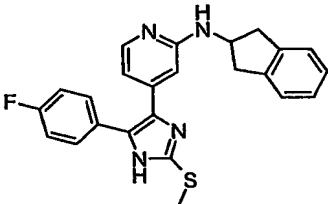
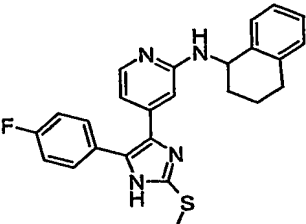
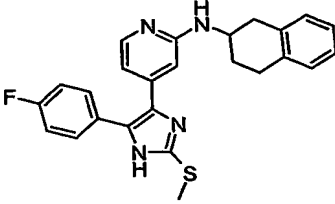
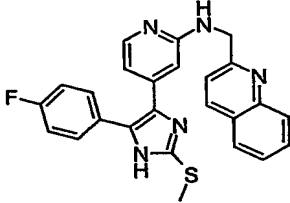
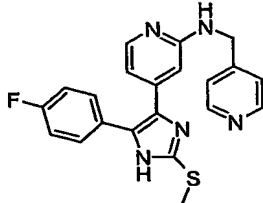
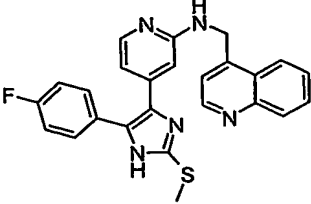
5

Bsp.	Ver-fahren	Name	Struktur
38	G	4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl-amine	
39	C	Methyl-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
40	C	Ethyl-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
41	C	Isopropyl-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	

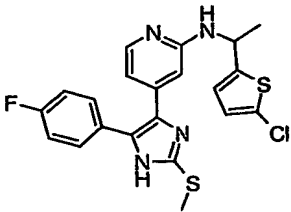
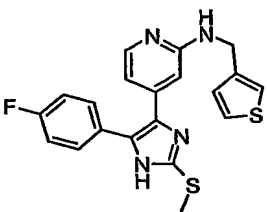
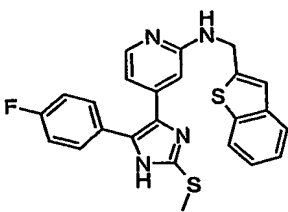
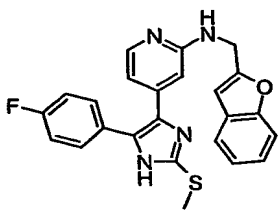
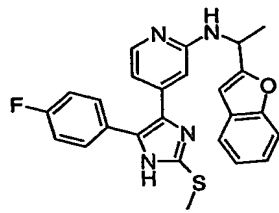
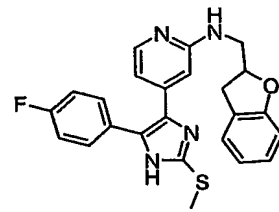
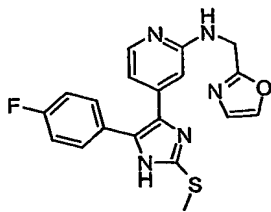
42	C	Methoxy-ethyl-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine -	
43	C	N,N-Dimethylamino-ethyl-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
44	C	Hydroxypropyl-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
45	C	N'-(4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl)-N,N-diphenyl-ethane-1,2-diamine -	
46	H	Cinnamyl-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine -	
47	C	Cyclopropyl-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
48	C	Cyclopropylmethyl-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	

49	C	Cycloheptyl-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
50	C	Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
51	C	Adamantan-1-yl-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
52	C	Adamantan-2-yl-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
53	C	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(tetrahydro-furan-3-yl)-amine-	
54	H	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amine	
55	C	(1-Ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	

56	C	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amine	
57	C	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amine	
58	C	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amine	
59	C	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amine	
60	C	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(1-naphthalen-2-yl-ethyl)-amine	
61	H	2,2-Diphenyl-ethyl-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine -	
62	H	Biphenyl-2-ylmethyl-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine-	

63	H	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(3-phenyl-propyl)-amine -	
64	C	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-indan-2-yl-amine	
65	C	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-amine	
66	C	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)-amine	
67	C	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-quinolin-2-ylmethyl-amine	
68	C	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-pyridin-4-ylmethyl-amine	
69	C	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-quinolin-4-ylmethyl-amine	



70	H	[1-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-ethyl]-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
71	C	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-thiophen-3-ylmethyl-amine	
72	C	Benzo[b]thiophen-2-ylmethyl-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
73	C	Benzofuran-2-ylmethyl-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
74	H	(1-Benzofuran-2-yl-ethyl)-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
75	C	(2,3-Dihydro-benzofuran-2-ylmethyl)-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
76	C	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-oxazol-2-ylmethyl-amine	

77	C	Benzooxazol-2-ylmethyl-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
78	C	2-({4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-ylamino}-methyl)-4-isopropyl-oxazol-5-ol	
79	C	N-{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-N'-(2-methylsulfanyl-vinyl)-formamidine	
80	C	N-{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-N'-(1-methyl-2-methylsulfanyl-propenyl)-formamidine	
81	C	N-{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-N'-(2-methylsulfanyl-phenyl)-formamidine	
82	C	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(2-methyl-thiazol-5-ylmethyl)-amine	
83	C	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(2-methyl-thiazol-4-ylmethyl)-amine	

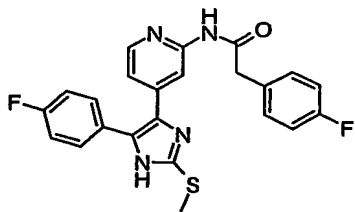
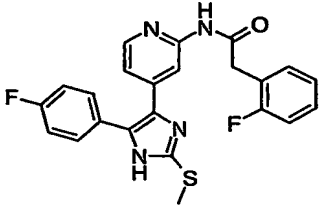
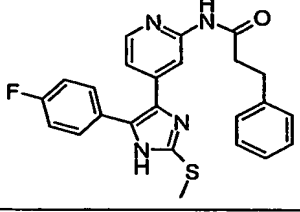
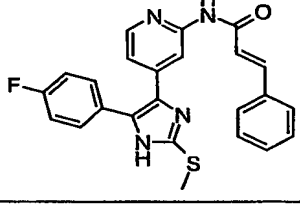
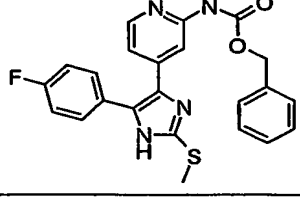
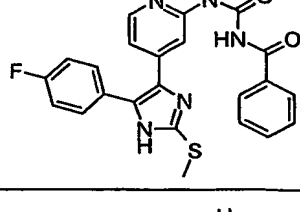
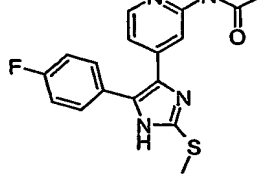
84	C	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-[2-(2-methyleneamino-phenylsulfanyl)-ethyl]-amine	
85	B	2-Bromo-4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridine	
86	G	2-Azido-4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridine	
87	D	2-Ethoxy-4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridine	
88	C	4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-2-p-tolyloxy-pyridine	
89	C	2-(2,6-Dichloro-phenoxy)-4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridine	
90	D	2-Benzoyloxy-4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridine	
91	D	4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-2-phenethyloxy-pyridine	

92	D	2-Cyclohexyloxy-4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridine	
93	C	4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-2-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-pyridine	
94	D	6-{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yloxy}-hexahydro-furo[3,2-b]furan-3-ol	
95	C	4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-2-(tetrahydro-furan-2-ylmethoxy)-pyridine	
96	C	4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-2-(tetrahydro-pyran-2-ylmethoxy)-pyridine	
97	C	2-(Benzofuran-2-ylmethoxy)-4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridine-	
98	C	4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-2-(furan-2-ylmethoxy)-pyridine	
99	C	4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-2-(thiophen-2-ylmethoxy)-pyridine	

100	C	4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-2-(5-chloro-thiophen-2-ylmethoxy)-pyridine	
101	C	4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-2-(thiophen-3-ylmethoxy)-pyridine -	
102	C	4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-2-(thiazol-2-ylmethoxy)-pyridine	
103	C	Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
104	C	3-{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yloxy}-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane	
105	C	4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-2-methylsulfanyl-pyridine	
106	C	2-Benzenesulfonyl-4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridine	

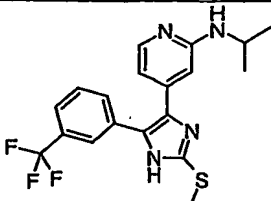
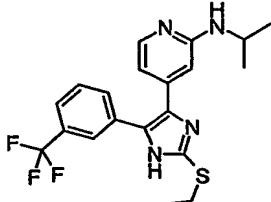
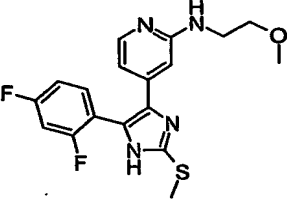
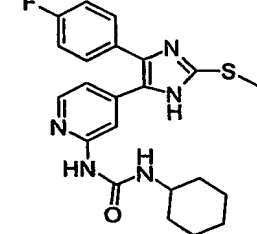
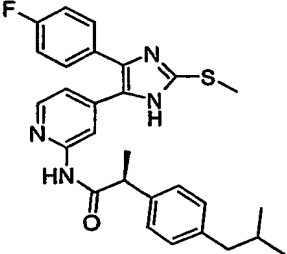
107	C	4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-2-phenylsulfanyl-pyridine	
108	C	2-Ethylsulfanyl-4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridine	
109	C	2-{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-ylsulfanyl}-ethanol	
110	C	3-{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-ylsulfanyl}-propan-1-ol	
110a	E	N-{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-formamide	
111	E	N-{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-benzamide	
112	E	4-Chloro-N-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-benzamide	

113	E	N-{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-3-methyl-benzamide	
114	E	N-{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-3-trifluoromethyl-benzamide	
115	F	N-{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-2-phenyl-acetamide	
116	F	Cyclohexanecarboxylic acid {4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amide	
117	F	2-Cyclohexyl-N-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide	
118	F	2-(4-Chloro-phenyl)-N-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide	
119	F	N-{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-2-(4-methoxy-phenyl)-acetamide	

120	F	2-(4-Fluoro-phenyl)-N-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide	
121	F	2-(2-Fluoro-phenyl)-N-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide	
122	F	N-{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-3-phenyl-propionamide	
123	F	N-{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-3-phenyl-acrylamide	
124	F	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-carbamic acid benzyl ester	
125	F	1-Benzoyl-3-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-urea	
126	E	N-{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide	



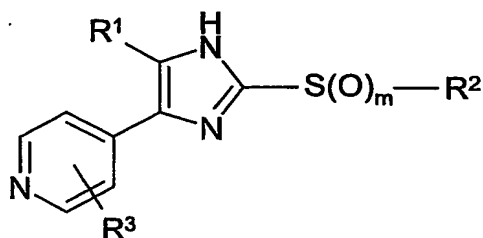
127	F	2,2,2-Trifluoro-N-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide	
128	F	N-{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-2-methoxy-acetamide	
129	F	N-{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-2-(methyl-phenyl-amino)-acetamide	
130	F	{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-carbamic acid cyclohexyl ester	
131	C	{4-[5-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-isopropyl-amine	
132	C	{4-[5-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-ethylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-isopropyl-amine	
133	C	{4-[5-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-isopropylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-isopropyl-amine	

134	F	Isopropyl-{4-[2-methylsulfanyl-5-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-amine	
135	F	{4-[2-Ethylsulfanyl-5-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-isopropyl-amine	
136	F	{4-[5-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-methylsulfanyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-(2-methoxy-ethyl)-amine	
137	F	{4-[5-(4-Fluorophenyl)-2-methylsulfonyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-harnstoff	
138	F	N-{4-[5-(4-Fluorophenyl)-2-methylsulfonyl-1H-imidazol-4-yl]-pyridin-2-yl}-2-(4-isobutylphenyl)propionamid	

PATENTANSPRÜCHE

## 1. 2-Thio-substituiertelmidazolderivate der Formel I

5



worin

10

$R^1$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl oder Aryl steht, das gegebenenfalls durch ein Halogenatom,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder Halogen- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl substituiert ist;

$R^2$  ausgewählt ist unter

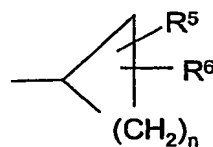
15

- c) Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, wobei der Arylrest ein, zwei oder drei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfanyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfinyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl und Hydroxy, und

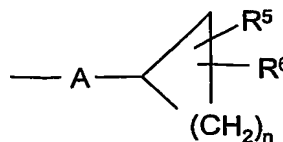
20

- d)  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch CN oder Halogen substituiert ist;

c)



d)

 $R^3$ 

ausgewählt ist unter

- a)  $\text{NR}^4\text{R}^{10}$ ;
- b)  $\text{NR}^7\text{COR}^{10}$ ;
- 5 c)  $\text{NR}^7\text{COOR}^{10}$ ;
- d)  $\text{NR}^7\text{CONR}^7\text{R}^{10}$ ;
- e)  $\text{NR}^7\text{CONR}^7\text{COR}^{10}$ ;
- 10 f)  $\text{OR}^{10}$ ;
- g)  $\text{S(O)}_m\text{R}^{10}$
- h) Halogen;
- 15 i) OH;
- j)  $\text{N}_3$
- 20 k)  $\text{NH}_2$
- l) SH;

25 wobei  $\text{R}^3$  nicht für OH, Halogen,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylthio}$  oder  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$  steht, wenn  $\text{R}^2$  für Phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$  steht und der Phenylrest einen  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylsulfanyl}$ -,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylsulfinyl}$ - oder  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylsulfonyl}$ -Substituenten aufweist;

$\text{R}^4$  für H oder eine physiologisch abspaltbare Gruppe steht,

30  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$ , die gleich oder verschieden sein können, für H, Halogen, OH,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ , Halogen- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylsulfanyl}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylamino}$  oder Di- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkylamino}$  stehen;

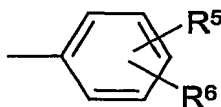
$R^7$  für  $R^4$ ,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder Benzyl steht;

$R^{10}$  eine der folgenden Bedeutungen besitzt:

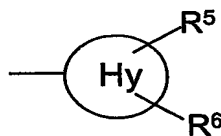
5

a)  $A - B$

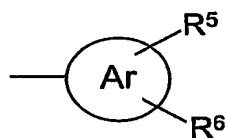
b)



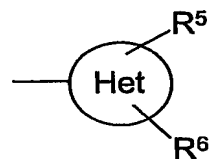
c)



d)



e)



f)  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, das mit 2 oder 3 Phenylgruppen substituiert ist;

g) Trifluormethyl

A für geradkettiges oder verzweigtes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl oder  $C_3$ -Alkynyl steht;

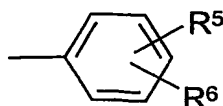
10

B ausgewählt ist unter

a)

H

b)





- f) OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl;
- g) NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;
- h) OH;
- i) Halogen;
- j) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfanyl

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup>, die gleich oder verschieden sein können, für H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Phenyl stehen;

5 Hy für einen 3- bis 10-gliedrigen nicht-aromatischen mono-, bi- oder tricyclischen Carbocyclus steht, der gegebenenfalls mit einem Benzolring anelliert sein kann;

10 Ar für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der 1, 2 oder 3 Heteroatome aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O, S und N und der gegebenenfalls mit einem Benzolring anelliert sein kann;

15 Het für einen 5- oder 6-gliedrigen nicht-aromatischen Heterocyclus steht, der 1, 2 oder 3 Heteroatome aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O, S und N, der gegebenenfalls mit einem Benzolring anelliert sein kann oder der gegebenenfalls auch bicyclisch oder tricyclisch überbrückt sein kann;

m für 0,1 oder 2 steht;

n für 1, 2, 3, 4 oder 5 steht;

5 2. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I

worin

10  $R^1$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl oder Aryl steht, das gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituiert ist;

$R^2$  ausgewählt ist unter

15 e) Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, wobei der Arylrest ein, zwei oder drei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfanyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfinyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl und Hydroxy, und

20 b)  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch CN substituiert ist; und

c)  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl;

$R^3$  ausgewählt ist unter

25

a)  $NR^4R^{10}$

b)  $NR^7COR^{10}$ ,

30

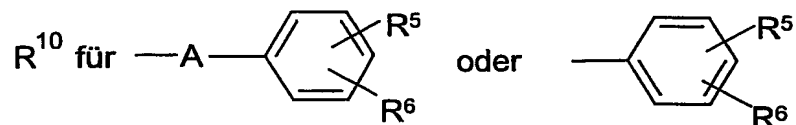
a) Halogen und

b)  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,

c)  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio-

wobei  $R^3$  nicht für OH, Halogen  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy steht, wenn  $R^2$  für Phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl steht und der Phenylrest einen  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfanyl-,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfinyl- oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl-Substituenten aufweist;

$R^4$  für H steht;



oder wenn  $R^3$  für  $NR^7COR^{10}$  steht, für  $R^8$  steht,  $R^5$  und  $R^6$ , die gleich oder verschieden sein können, für H, Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl stehen;

$R^7$  für H,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder Benzyl steht;

$R^8$  für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl oder Phenyl steht, wobei die Phenylgruppe einen oder zwei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy und Halogen;

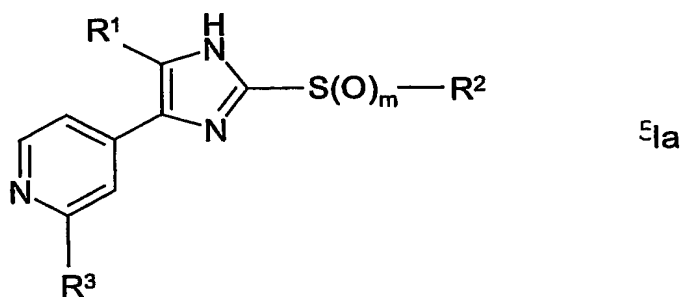
A für geradkettiges oder verzweigtes  $C_1$ - $C_6$ -Alkylen,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenylen oder  $C_3$ -Alkinylen steht und

m für 0, 1 oder 2 steht.

und die Tautomere, optischen Isomere und physiologisch verträglichen Salze davon.

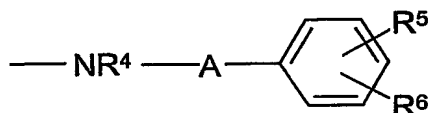


3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 der Formel Ia



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $m$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

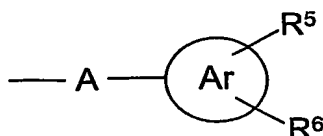
4. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei  $R^3$  für



steht, worin  $A$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

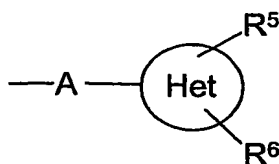
5. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin  $R^{10}$  für einen der folgenden Reste steht:

a)



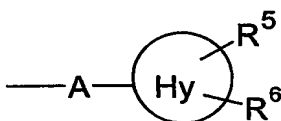
wobei  $Ar$  für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der ein Heteroatom aufweist, das ausgewählt ist unter N, O und S;  $A$  für  $C_1$ - $C_3$ -Alkylen steht und mit einem Phenylrest substituiert sein kann und  $R^5$  und  $R^6$  für H stehen;

b)



wobei Het für einen 5- oder 6-gliedrigen, nicht-aromatischen Heterocyclus steht, der ein O- oder N-Heteroatom aufweist; A für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylen steht und R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für H stehen;

c)



wobei A für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen steht; R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für H stehen und Hy für Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht;

d) Cyclopentyl oder Cyclohexyl;

e) Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, wobei der Alkylrest einen zusätzlichen Phenyl-substituenten aufweisen kann; und

f) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, das durch Phenyl substituiert ist.

6. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin R<sup>3</sup> für A-B steht und B ausgewählt ist unter NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und OH und A, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

7. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin R<sup>3</sup> für NR<sup>7</sup>COR<sup>8</sup> steht, wobei R<sup>8</sup> ausgewählt ist unter -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylphenyl, Phenyl und C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, das mit Phenyl substituiert ist.

8. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei A für C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkylen steht.
9. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei A für Ethylen steht.
10. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für H stehen.
11. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R<sup>1</sup> für Halogen-substituiertes Phenyl, CF<sub>3</sub>-substituiertes Phenyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsubstituiertes Phenyl steht.
12. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R<sup>2</sup> für Benzyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht.
13. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, gegebenenfalls zusammen mit ein oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Träger- und/oder Zusatzstoffen.
14. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen.
15. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen, wobei man einer Person, die einer derartigen Behandlung bedarf, eine immunmodulierend wirkende und/oder die Cytokinfreisetzung hemmende Menge einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 12 verabreicht.

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 C07D401/14 C07D401/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 040 320 A (WACHTER MICHAEL P ET AL) 21 March 2000 (2000-03-21) column 2, line 36 -column 4, line 30; example 1 example 78; table A	1-14
X	WO 2000 017192 A (MERCKLE G.M.B.H., GERMANY) 30 March 2000 (2000-03-30) cited in the application page 5, paragraphs 2-4	1-14
X	EP 0 004 648 A (CIBA GEIGY AG) 17 October 1979 (1979-10-17) cited in the application page 1 -page 2, paragraph 2 page 5, paragraph 2	1-14
	--- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 November 2003

Date of mailing of the international search report

12/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zellner, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/09219

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LAUFER, STEFAN ET AL: "Ones, thiones, and N-oxides: An exercise in imidazole chemistry" ANGEWANDTE CHEMIE, INTERNATIONAL EDITION (2002), 41(13), 2290-2293 , XP002261426 page 2291, column 1, line 2 - line 3; figure 1	1-14
Y	LIVERTON, N.J.; ET AL.: J. MED. CHEM., vol. 42, 1999, pages 2180-2190, XP002261427 cited in the application page 2180, column 2, paragraph 2 page 2181; example 48; table 1 page 2183; figure 6; examples 45,46	1-14
Y	BOEHM, J.C.; ET AL.: J. MED. CGEM., vol. 39, 1996, pages 3929-3937, XP002261428 cited in the application page 3932; examples 44,45; table 2	1-14
Y	WO 93 14081 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 22 July 1993 (1993-07-22) cited in the application page 9, line 32 - line 34 page 10, line 13 - line 14	1-14
P,Y	WO 2002 066458 A (MERCKLE G.M.B.H., GERMANY) 29 August 2002 (2002-08-29) page 26; table 2	1-14
P,Y	DE 101 14 775 A (DANNHARDT GERHARD) 10 October 2002 (2002-10-10) the whole document	1-14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/09219

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6040320	A	21-03-2000	AU 8757098 A EP 0994858 A1 JP 2002515915 T WO 9903837 A1	10-02-1999 26-04-2000 28-05-2002 28-01-1999
WO 2000017192	A	30-03-2000	DE 19842833 A1 AU 6085699 A CA 2344411 A1 WO 0017192 A1 EP 1112265 A1 JP 2002526494 T US 6432988 B1	30-03-2000 10-04-2000 30-03-2000 30-03-2000 04-07-2001 20-08-2002 13-08-2002
EP 0004648	A	17-10-1979	AT 373250 B AT 15483 A AT 375935 B AT 243783 A AT 376971 B AT 266179 A AU 532402 B2 AU 4599479 A CS 220324 B2 CS 220332 B2 CS 220335 B2 CY 1302 A DD 142712 A5 DE 2963572 D1 DK 148879 A EP 0004648 A2 ES 8303355 A1 ES 8403877 A1 ES 8504737 A1 ES 8504738 A1 ES 8505352 A1 FI 791158 A ,B, GR 71193 A1 HK 87285 A HU 182018 B IE 48738 B1 IL 57040 A JP 54135769 A JP 63039594 B KR 8202314 A KR 8202315 A MY 27186 A NO 791228 A ,B, NZ 190153 A PL 214745 A1 PL 125882 B1 PT 69460 A SU 1259962 A1 SU 991945 A3 US 4461770 A US 4584310 A US 4608382 A ZA 7901702 A	27-12-1983 15-05-1983 25-09-1984 15-02-1984 25-01-1985 15-06-1984 29-09-1983 18-10-1979 25-03-1983 25-03-1983 25-03-1983 06-12-1985 09-07-1980 21-10-1982 12-10-1979 17-10-1979 01-05-1983 01-07-1984 16-07-1985 16-07-1985 01-09-1985 12-10-1979 11-04-1983 15-11-1985 28-12-1983 01-05-1985 31-08-1984 22-10-1979 05-08-1988 17-12-1982 17-12-1982 31-12-1986 12-10-1979 15-05-1981 16-06-1980 30-06-1983 01-05-1979 23-09-1986 23-01-1983 24-07-1984 22-04-1986 26-08-1986 30-04-1980
WO 9314081	A	22-07-1993	AU 3592393 A	03-08-1993

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/09219

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9314081	A	BG 98902 A	30-06-1995
		BR 9305809 A	18-02-1997
		CA 2127876 A1	22-07-1993
		CA 2314425 A1	22-07-1993
		CA 2351694 A1	22-07-1993
		CA 2368862 A1	22-07-1993
		CN 1083473 A	09-03-1994
		CZ 9401688 A3	18-01-1995
		EP 0623126 A1	09-11-1994
		EP 0943616 A1	22-09-1999
		ES 2053401 A1	16-07-1994
		FI 943319 A	12-09-1994
		HU 69714 A2	28-09-1995
		JP 3298641 B2	02-07-2002
		JP 7503017 T	30-03-1995
		JP 2002097189 A	02-04-2002
		MX 9300141 A1	29-07-1994
		NO 942618 A	30-08-1994
		NZ 249301 A	25-06-1996
		OA 9963 A	11-12-1995
		SK 83594 A3	08-03-1995
		WO 9314081 A1	22-07-1993
		US 5686455 A	11-11-1997
		US 6268370 B1	31-07-2001
		US 5916891 A	29-06-1999
		US 2003064997 A1	03-04-2003
		ZA 9300213 A	18-11-1993
WO 2002066458	A	29-08-2002	DE 10107683 A1
			WO 02066458 A2
			EP 1362045 A2
DE 10114775	A	10-10-2002	DE 10114775 A1
			WO 02076951 A1

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07D401/14 C07D401/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 6 040 320 A (WACHTER MICHAEL P ET AL) 21. März 2000 (2000-03-21) Spalte 2, Zeile 36 -Spalte 4, Zeile 30; Beispiel 1 Beispiel 78; Tabelle A	1-14
X	WO 2000 017192 A (MERCKLE G.M.B.H., GERMANY) 30. März 2000 (2000-03-30) in der Anmeldung erwähnt Seite 5, Absätze 2-4	1-14
X	EP 0 004 648 A (CIBA GEIGY AG) 17. Oktober 1979 (1979-10-17) in der Anmeldung erwähnt Seite 1 -Seite 2, Absatz 2 Seite 5, Absatz 2	1-14
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*g\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

24. November 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12/12/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Zellner, A



## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	LAUFER, STEFAN ET AL: "Ones, thiones, and N-oxides: An exercise in imidazole chemistry" ANGEWANDTE CHEMIE, INTERNATIONAL EDITION (2002), 41(13), 2290-2293 , XP002261426 Seite 2291, Spalte 1, Zeile 2 - Zeile 3; Abbildung 1	1-14
Y	LIVERTON, N.J.; ET AL.: J. MED. CHEM., Bd. 42, 1999, Seiten 2180-2190, XP002261427 in der Anmeldung erwähnt Seite 2180, Spalte 2, Absatz 2 Seite 2181; Beispiel 48; Tabelle 1 Seite 2183; Abbildung 6; Beispiele 45,46	1-14
Y	BOEHM, J.C.; ET AL.: J. MED. CGEM., Bd. 39, 1996, Seiten 3929-3937, XP002261428 in der Anmeldung erwähnt Seite 3932; Beispiele 44,45; Tabelle 2	1-14
Y	WO 93 14081 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 22. Juli 1993 (1993-07-22) in der Anmeldung erwähnt Seite 9, Zeile 32 - Zeile 34 Seite 10, Zeile 13 - Zeile 14	1-14
P,Y	WO 2002 066458 A (MERCKLE G.M.B.H., GERMANY) 29. August 2002 (2002-08-29) Seite 26; Tabelle 2	1-14
P,Y	DE 101 14 775 A (DANNHARDT GERHARD) 10. Oktober 2002 (2002-10-10) das ganze Dokument	1-14

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. **15**  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210**
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,  
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl der Anspruch 15 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindungen.

---

Fortsetzung von Feld I.1

Ansprüche Nr.: 15

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

# INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Patentzeichen

PCT/EP 03/09219

Im Recherchenb richt angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6040320 A	21-03-2000	AU 8757098 A	10-02-1999
		EP 0994858 A1	26-04-2000
		JP 2002515915 T	28-05-2002
		WO 9903837 A1	28-01-1999
WO 2000017192 A	30-03-2000	DE 19842833 A1	30-03-2000
		AU 6085699 A	10-04-2000
		CA 2344411 A1	30-03-2000
		WO 0017192 A1	30-03-2000
		EP 1112265 A1	04-07-2001
		JP 2002526494 T	20-08-2002
		US 6432988 B1	13-08-2002
EP 0004648 A	17-10-1979	AT 373250 B	27-12-1983
		AT 15483 A	15-05-1983
		AT 375935 B	25-09-1984
		AT 243783 A	15-02-1984
		AT 376971 B	25-01-1985
		AT 266179 A	15-06-1984
		AU 532402 B2	29-09-1983
		AU 4599479 A	18-10-1979
		CS 220324 B2	25-03-1983
		CS 220332 B2	25-03-1983
		CS 220335 B2	25-03-1983
		CY 1302 A	06-12-1985
		DD 142712 A5	09-07-1980
		DE 2963572 D1	21-10-1982
		DK 148879 A	12-10-1979
		EP 0004648 A2	17-10-1979
		ES 8303355 A1	01-05-1983
		ES 8403877 A1	01-07-1984
		ES 8504737 A1	16-07-1985
		ES 8504738 A1	16-07-1985
		ES 8505352 A1	01-09-1985
		FI 791158 A ,B,	12-10-1979
		GR 71193 A1	11-04-1983
		HK 87285 A	15-11-1985
		HU 182018 B	28-12-1983
		IE 48738 B1	01-05-1985
		IL 57040 A	31-08-1984
		JP 54135769 A	22-10-1979
		JP 63039594 B	05-08-1988
		KR 8202314 A	17-12-1982
		KR 8202315 A	17-12-1982
		MY 27186 A	31-12-1986
		NO 791228 A ,B,	12-10-1979
		NZ 190153 A	15-05-1981
		PL 214745 A1	16-06-1980
		PL 125882 B1	30-06-1983
		PT 69460 A	01-05-1979
		SU 1259962 A1	23-09-1986
		SU 991945 A3	23-01-1983
		US 4461770 A	24-07-1984
		US 4584310 A	22-04-1986
		US 4608382 A	26-08-1986
		ZA 7901702 A	30-04-1980
WO 9314081 A	22-07-1993	AU 3592393 A	03-08-1993

# INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 03/09219

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9314081 A		BG 98902 A	30-06-1995
		BR 9305809 A	18-02-1997
		CA 2127876 A1	22-07-1993
		CA 2314425 A1	22-07-1993
		CA 2351694 A1	22-07-1993
		CA 2368862 A1	22-07-1993
		CN 1083473 A	09-03-1994
		CZ 9401688 A3	18-01-1995
		EP 0623126 A1	09-11-1994
		EP 0943616 A1	22-09-1999
		ES 2053401 A1	16-07-1994
		FI 943319 A	12-09-1994
		HU 69714 A2	28-09-1995
		JP 3298641 B2	02-07-2002
		JP 7503017 T	30-03-1995
		JP 2002097189 A	02-04-2002
		MX 9300141 A1	29-07-1994
		NO 942618 A	30-08-1994
		NZ 249301 A	25-06-1996
		OA 9963 A	11-12-1995
		SK 83594 A3	08-03-1995
		WO 9314081 A1	22-07-1993
		US 5686455 A	11-11-1997
		US 6268370 B1	31-07-2001
		US 5916891 A	29-06-1999
		US 2003064997 A1	03-04-2003
		ZA 9300213 A	18-11-1993
WO 2002066458 A	29-08-2002	DE 10107683 A1	29-08-2002
		WO 02066458 A2	29-08-2002
		EP 1362045 A2	19-11-2003
DE 10114775 A	10-10-2002	DE 10114775 A1	10-10-2002
		WO 02076951 A1	03-10-2002